RUDOLF HÖBER

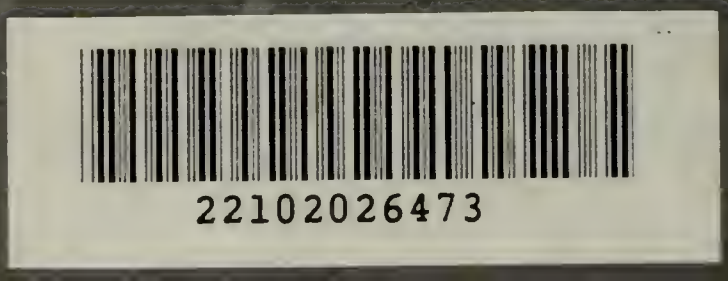
PHYSIKALISCHE CHEMIE

DER

ZELLE UND DER GEWEBE

ZWEITE AUFLAGE

Verlag
Wilhelm Engelmann Leipzig


22102026473

Med
K11881

PHYSIKALISCHE CHEMIE
DER ZELLE UND DER GEWEBE

VON

Dr. med. RUDOLF HÖBER
PRIVATDOZENT DER PHYSIOLOGIE AN DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

ZWEITE, NEUBEARBEITETE AUFLAGE

MIT 38 TEXTFIGUREN

LEIPZIG
VERLAG VON WILHELM ENGELMANN
1906

17575

Alle Rechte, besonders das der Übersetzung, werden vorbehalten.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welMOmec
Call No.

Meinem lieben Kameraden

cand. med. Josephine Höber geb. Marx

gewidmet

Vorwort zur zweiten Auflage.

Seit dem Erscheinen der ersten Auflage meiner „physikalischen Chemie der Zelle und der Gewebe“ sind vier Jahre verflossen, und als sich das Bedürfnis nach einer zweiten Auflage geltend machte, erwies es sich auch als notwendig, die meisten der Abschnitte des Buches, welche die Anwendungen der physikalischen Chemie auf die physiologischen Fragen enthalten, völlig neu zu schreiben. Ich denke, darin liegt der beste Beweis dafür, dass die Erwartungen, die ich an die Anwendung der Lehren und Methoden der physikalischen Chemie für die Entwicklung der Physiologie knüpfte, und die ich in den Vorbemerkungen zur ersten Auflage zum Ausdruck brachte, nicht zu hoch gespannt gewesen sind. Wenn ich besonders namhaft machen soll, was die letzten vier Jahre Neues gebracht haben, so verweise ich vielleicht am besten auf die Lektüre der Kapitel 8 bis 10, in denen die Physiologie der Salze enthalten ist, sowie auf Kapitel 12, das die physikalische Chemie der Fermente darstellt. Die Frage nach der Bedeutung der Salze hat sich, wie man finden wird, mehr und mehr auf eine Frage nach den Beziehungen der Salze zu den Kolloiden der Protoplasten hinausgespielt; ich sah mich dadurch genötigt, den Kapiteln 8 bis 10 im 7. Kapitel eine ziemlich ausgedehnte Erörterung der physikalischen Chemie der Kolloide voranzustellen. Wenn es manchem Leser so vorkommt, als ob ich dadurch hie und da aus dem Rahmen des Buches hinausgetreten bin, der die physikalische Chemie nur da mit umspannen soll, wo sie in den Dienst der Physiologie tritt, so hoffe ich, mich damit entschuldigen zu können, dass ich von dem Studium der Kolloideigenschaften auch fernerhin noch viele Anregungen für die Physiologie erwarte.

Meinem Darstellungsplan hat es auch diesmal wieder fern gelegen, ein Buch für den praktischen Gebrauch zu schreiben; die experimentelle Technik ist deshalb wiederum nur ganz knapp behandelt, und ich verweise dafür vor allem auf das bekannte Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physiko-chemischer Messungen von Ostwald und Luther.

Zürich, im Oktober 1906.

Rudolf Höber.

Digitized by the Internet Archive
in 2016

https://archive.org/details/b28117761

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Vorbemerkungen 1

Erstes Kapitel.

Der osmotische Druck und die Theorie der Lösungen 5

Zweites Kapitel.

Der osmotische Druck in den Organismen 26

Der osmotische Druck der Körperflüssigkeiten 27. Der osmotische Druck in den Zellen 39.

Drittes Kapitel.

Die Ionentheorie 71

Viertes Kapitel.

Die Gleichgewichte in Lösungen 88

Fünftes Kapitel.

Physikalisch-chemische Analyse organischer Flüssigkeiten 123

Reaktionskinetische Messungen 125. Elektrochemische Messungen 135.

Sechstes Kapitel.

Die Permeabilität der Plasmahaut. 159

Siebentes Kapitel.

Die Kolloide 197

Kolloidale Lösungen 198. Entmischungsvorgänge in den kolloidalen Lösungen 217. Die Gallerten 249.

Achtes Kapitel.

Die Wirkungen reiner Elektrolytlösungen. 258

Neuntes Kapitel.

Die Wirkungen von Elektrolytkombinationen 281

Zehntes Kapitel.

Ionenpermeabilität 301

Elftes Kapitel.

Seite
Die Permeabilität der Gewebe 318
Resorption 319. Lymphbildung 339. Sekretion 347.

Zwölftes Kapitel.

Die Fermente 364

Dreizehntes Kapitel.

Zur physikalischen Chemie des Stoff- und Energiewechsels 412
Stoffwechsel 412. Energiewechsel 422.

Autorenregister 449
Sachregister 455

Vorbemerkungen.

„Es ist die Sitte derer, die gerne andere auf den Gipfel der Berge führen möchten, dass sie den Mitreisenden den Weg gebahnter und anmutiger schildern, als man ihn finden wird, und dass sie die Aussicht von den Bergen rühmen, auch wenn sie ahnen, dass ganze Teile der Gegend in Nebel verhüllt bleiben werden. Sie wissen, dass auch in dieser Verhüllung ein geheimnisvoller Zauber liegt, dass eine duftige Ferne den Eindruck des Sinnlich-Unendlichen hervorruft, ein Bild, das im Geist und in den Gefühlen sich ernst und ahnungsvoll spiegelt.“ So malt Alexander von Humboldt im „Kosmos“ den Seelenzustand dessen, dem sich einmal ein verheissungsvolles Land der Forscherarbeit aufgetan hat, und so schildert er den Reiz, der von allem Neuen und Unbegriffenen ausgeht, und den, der darin liegt, andere den steinigen Weg durch das Dickicht finden zu helfen. —

Vor wenigen Jahren sprach Ostwald in seiner Hamburger Rede über Katalyse vor den deutschen Naturforschern und Ärzten es als seine volle wissenschaftliche Überzeugung aus, dass durch die neueren Fortschritte der Chemie der Physiologie eine Entwicklung bevorstehe, welche an Bedeutung der nichts nachgeben werde, welche seiner Zeit Liebig durch die erste systematische Anwendung der chemischen Wissenschaft bewirkt habe. Gemeint ist mit den Fortschritten weniger der wundervolle moderne Ausbau der alten analytischen und synthetischen Chemie auf den ehemaligen Grundlagen, als vielmehr das vollkommen neue Fundament, das durch die Entdeckungen von van 't Hoff, Arrhenius, Guldberg und Waage gelegt worden ist. Was die Biologen Liebig verdanken, ist, dass er die Chemie seiner Zeit in ihre Wissenschaft hineingetragen hat, dass er sie lehrte, die normalen Bestandteile des Organismus voneinander zu trennen, zu untersuchen und die Wirkung ihrer Einverleibung wie die der Einverleibung körperfremder Stoffe, der Gifte und Arzneimittel, zu studieren. An die Namen jener Forscher aber wird sich für alle Zeiten der Ruhm heften, dass sie denen, deren Aufgabe es ist, die Lebenserscheinungen zu erklären, den Medizinern, Zoologen und Botanikern, Mittel und Wege geschaffen haben, um ins innerste Getriebe des Lebens vordringen zu können auch ohne

Hebel und Schrauben, auch ohne dass es nötig ist, die ursprünglichen Bedingungen des Lebens zu ändern, die Körperbestandteile, welche die durch Liebig neu erstandene iatrochemische Schule kennen gelehrt hat, aus ihrem natürlichen Verbande zu lösen.

Der alte Satz: „Corpora non agunt nisi soluta", gilt nirgends uneingeschränkter als in der Physiologie. Es wäre wunderbar, wenn eine Theorie der Lösungen, die zum ersten Male den Zustand der gelösten Stoffe klar aus den Eigenschaften der Lösungen ableitet, nicht auch die Vorstellung von dem Verhalten der Substanzen in den wässerig-protoplasmatischen Lösungen, in denen sich der ganze Stoffwechsel abspielt, verdeutlichen würde. Zu den alten Aufgaben der biologischen Chemie, die Bestandteile des Protoplasmas zu sondern, sie rein darzustellen, und ihre Zusammensetzung zu erforschen, gesellen sich daher die neuen, die Beziehungen der Stoffe zu ihrem natürlichen Lösungsmittel, dem Wasser, die Abhängigkeit ihres molekularen Zustands und ihrer Reaktionsweise von dem Lösungszustand zu studieren, seitdem van't Hoff im Jahre 1887 das Wesen der Lösungen aufklärte.

Noch im selben Jahre gab Arrhenius eine enorm wichtige Ergänzung und Vervollständigung von van't Hoffs Theorie, deren allgemeinster Anwendbarkeit die ganze grosse Gruppe der Elektrolytlösungen anfangs ein Hindernis zu bieten schien, indem er deren Rätsel in der Theorie der elektrolytischen Dissoziation, in der Theorie von der Existenz der freien Ionen löste. Fast die gesamte Chemie steht heutzutage unter dem Zeichen der Ionenlehre; es wäre also wiederum geradezu unbegreiflich, würde nicht auch der Biologe den Versuch machen, an dem Glanz, den sie über die Chemie verbreitet hat, eine neue Fackel zu entzünden, um in die Dunkelheit der Lebensprobleme hineinzuleuchten. Für ihn besteht ein Anlass dazu umso mehr, als die Dissoziationstheorie in allererster Linie ihre Bedeutung für den Zustand der Substanzen in wässeriger Lösung hat, der ja eben fast allein bei den Organismen in Frage kommt.

Vielleicht am folgenschwersten für die Biologie wird aber die Formulierung des Massenwirkungsgesetzes durch Guldberg und Waage. Schon im Jahre 1867 wurde das Gesetz von den norwegischen Forschern aufgestellt; aber selbst im Gebiet der chemischen Wissenschaft war die Zeit seines Regimes damals noch nicht erfüllt. Erst im Bunde mit van't Hoffs und Arrhenius' Theorien kommt es jetzt zu seiner ganzen Bedeutung; in die Physiologie gräbt es eben seine ersten tiefen Spuren ein.

Das Gesetz von Guldberg und Waage beherrscht die chemische

Statik und die chemische Dynamik; d. h. es definiert die Bedingungen, unter denen ein Gleichgewichtszustand zwischen verschiedenen chemischen Verbindungen existenzfähig ist, und die Folgen, die aus einer Störung des Gleichgewichtes resultieren, nämlich erstens die Art der Restitution, der Kompensation der eingetretenen Störung, und zweitens die Geschwindigkeit, mit der die Neuformierung des Gleichgewichts erfolgt. In den Organismen haben wir nun chemische Systeme vor uns, die schon vor langer Zeit als bewegliche, als dynamische Gleichgewichte von Emil du Bois-Reymond bezeichnet worden sind, als Systeme, deren Zustand durch ein derartiges Ineinandergreifen und Gegeneinanderwirken mannigfacher chemischer Prozesse charakterisiert ist, dass trotz der lebenslänglichen Kontinuität der Prozesse in ihnen doch ein gleichförmiger Dauerzustand, eine Konstanz in der Zusammensetzung möglich ist, und dass wenigstens innerhalb gewisser Bedingungsgrenzen auf Störungen des Zustandes durch das Eingreifen äusserer Kräfte selbstregulatorisch die Bildung einer neuen Bilanz der einander entgegenwirkenden Prozesse folgen kann. Früher, als nicht einmal die Chemiker, viel weniger die Biologen sich um die Existenz der einfachen chemischen Gleichgewichte zwischen Körperpaaren oder um die Gleichgewichte zwischen grösseren Körpergruppen kümmerten, glaubte man oft, in dem dynamischen Gleichgewicht bei den Organismen ein für diese ganz spezifisches Phänomen, einen spezifisch vitalen Charakter gefunden zu haben, der seine besondere Erklärung forderte. Heute schwebt das Problem des dynamischen Gleichgewichts der Organismen nicht mehr völlig in der Luft, sondern es lässt sich als der Schlussstein und als die Krönung eines hohen und kühnen Gebäudes betrachten, dessen obere Stockwerke ebenso auf den unteren aufruhen, wie die Lösung der höchsten Fragen auf der Erledigung der einfacheren basieren muss. Die Fundamente für den Bau sind durch die Physikochemiker schon gelegt, auch die eigenartigen Gerätschaften von ihnen gegeben. Das Weiterbauen ist Sache der Physiologen, ebenso wie die Erprobung der alten Werkzeuge und deren Umformung oder Neuschaffung für die speziellen Zwecke, denen mit einer automatischen Anwendung der alten Mittel nicht immer gedient sein wird.

Es ist also eine überwältigende Fülle von Aufgaben, die durch die echt moderne, erstaunlich rasche Entwicklung der physikalischen Chemie im Verlaufe weniger Jahre nun an die Biologen herangetreten ist. Die jüngeren Forscher haben darüber oft geklagt, dass die Zeiten Johannes Müllers, Helmholtz', Claude Bernards, du Bois-Reymonds und Ludwigs vorbei sind, in denen das ganze Gebiet der Physiologie als

jungfräuliches, unbeackertes Arbeitsfeld vor dem Forscher lag, als „das Zeitalter der Naturwissenschaften" angebrochen war. Heute wirkt die physikalische Chemie wieder so befruchtend, wie damals Physik und Chemie. Wenigstens treibt die physikalische Chemie verstreut an allen Ecken und Enden im Gebiet der Physiologie ihre Keime für eine reiche Ernte, und es war ja von je her, wie Humboldt sagt, „ein sicheres Kriterium der Menge und des Wertes der Entdeckungen, die in einer Wissenschaft zu erwarten sind, wenn die Tatsachen noch unverkettet, fast ohne Beziehung zueinander dastehen". Die folgenden Seiten sind in der Absicht geschrieben, die jungen Keime ins rechte Licht zu setzen, in dem sie sich fortentwickeln können.

Ich weiss aus eigener Erfahrung, wie schwer es oft ist, zu den physiologischen Untersuchungen, die auf der physikalischen Chemie fussen, in das richtige Verhältnis zu kommen. Wenige von den Errungenschaften, die absolut nicht ohne die physikalische Chemie hätten gewonnen werden können, sind hervorragend genug, um unmittelbar den Wert der neuen Lehre zu beweisen. Auf der anderen Seite kommt es einem aber bei vielen Arbeiten so vor, als müsste die Freude an der Existenz der neuen Wissenschaft, die aus ihnen spricht, nur von der subjektiven Brille herrühren, durch die so vielen alles Neue rosiger gefärbt und darum begehrenswerter als nötig erscheint: oder es verleidet einem die ganze physikalische Chemie, wenn man auf Arbeiten stösst, in denen sie keine grössere Bedeutung hat als die eines Modeanzuges, der im nächsten Jahr durch ein beliebiges anderes ebenso willkürliches Phantasiekostüm ersetzt werden kann. Zur rechten Würdigung kommt man sicherlich am ersten, wenn man vorweg eins der glänzenden Lehrbücher von Ostwald, Nernst oder van 't Hoff studiert. Für diejenigen, die noch nicht davon überzeugt sind, dass sich diese Mühe lohnt, die erst einen flüchtigen Blick ins neue Land tun wollen, ehe sie selbst es mit bearbeiten helfen, für die ist dieses Buch geschrieben. Hoffentlich fühlt sich der Mediziner und der Naturwissenschafter mit den Durchblicken durch die Wolkenrisse und durch die Nebelhüllen, denen die folgenden Fragmente ähneln, für den zeitweilig mühsamen Weg bis hin zu den Aussichtspunkten entschädigt.

Erstes Kapitel.

Der osmotische Druck und die Theorie der Lösungen.

Einige merkwürdige Beobachtungen an Pflanzen bildeten den Ausgangspunkt für die Betrachtungen, welche van't Hoff an die Eigenschaften der Lösungen anknüpfte, und welche ihn zu seiner „Theorie der Lösungen" führten, die heute zu den unentbehrlichen Grundlagen der Physiologie gehört. Auch hier sollen an den Eingang die botanischen Untersuchungen gestellt werden, und es soll noch einmal der Weg durchschritten werden, auf dem die Wissenschaft Schritt für Schritt zu den Lösungsgesetzen vorgedrungen ist.

Die Reizbewegungen der Pflanzen.

Es gibt bei einer grossen Zahl von Pflanzen Bewegungen von Organen, die mehr oder weniger rasch auf einen Reiz hin erfolgen; die Blätter der Mimosa pudica, mancher Leguminosen und Oxalideen schlagen zusammen, die Staubfäden von Cynara, Centaurea, Berberis, Helianthemum verkürzen oder krümmen sich nach einem Anstoss. Diese Reizbewegungen der Pflanzen konnte Pfeffer bis zu einem gewissen Grade erklären. Wenn man nämlich die Verkürzung eines Staubfadens von Cynara Scolymus oder von Centaurea Jacea, die 20—25% der ursprünglichen Länge des Fadens ausmachen kann, unter dem Mikroskop beobachtet, so sieht man, dass die langgestreckten Parenchymzellen auf den Reiz hin durch Längenabnahme ihr Volumen verkleinern, und dass Wasser in die Interzellularräume austritt; man findet ferner, dass das Volumen des ganzen Fadens sich ebenfalls durch Wasseraustritt verkleinert, dass dabei keine oder nur eine unbeträchtliche Dickenzunahme stattfindet, und dass der Turgor des Organes abnimmt. Der ganze Prozess ist also durchaus verschieden von dem Vorgang der Muskelverkürzung, bei dem der Turgor des Muskels zunimmt, das Volumen ungeändert bleibt, der Umfang sich vergrössert. Hier bei dem pflanzlichen Organ handelt es sich um das Zusammenschnellen eines länglichen, für gewöhnlich in der Längsrichtung gespannt gehaltenen Fadens; denn unmittelbar nach dem Eintritt der Verkürzung kann man den Staubfaden durch Zug wieder auf die doppelte Länge und mehr ausdehnen, und lässt man die Enden wieder los, so

schnellt er wieder zusammen. Im ungereizten Zustand wird irgendwie in den Zellen Wasser festgehalten, das deren elastische Längswände ausdehnt, bei der Reizung wird das Wasser frei, die passiv gestreckten Wände können in ihre eigentliche Ruhelage übergehen, sich verkürzen und pressen dabei das Wasser aus den Zellen durch sich hindurch in die Interzellularräume aus, und aus diesen fliesst es ab und verlässt den Faden. Nach einiger Zeit erlangen die Zellen dann wieder das Vermögen, Wasser anzuziehen, sie nehmen mehr und mehr an Volumen zu, die Längswände werden wieder gestreckt, der Faden geht aus dem gereizten in den ungereizten Zustand über.

Fragt man nun nach der Kraft, mit welcher das Wasser in den Zellen festgehalten wird, und mit welcher es die Zellwände dehnt, oder fragt man, was auf das Gleiche herauskommt, nach der Arbeit, welche aufzuwenden ist, um die durch den Reiz zusammengeschnellten Wände wieder entgegen ihrem Verkürzungsbestreben auf die ursprüngliche Länge auszudehnen, so führt die Rechnung zu Werten von unerwarteter und erstaunlicher Höhe. Man muss nämlich, wenn man die verkürzten Staubfäden bloss um 10% ihrer Länge wieder ausdehnen will, eine Zugkraft von ca. 1·5 g auf sie wirken zu lassen, diese Kraft greift an einer Fläche von 0·1 qmm, dem mittleren Querschnitt eines Staubfadens, an; es muss also ein Druck von 1·5 kg pro 1 qcm auf die Innenfläche der Zellwände wirken, wenn diese wieder auf die Länge ausgedehnt werden sollen, die dem ungereizten Zustand entspricht, es muss dauernd mindestens ein Druck von 1·5 Atmosphären im Inneren der Zellen herrschen, solange der Staubfaden unverkürzt bleibt. Mindestens: denn erstens ist der Druck auch nach dem Eintritt des Reizerfolges noch nicht vollständig im Inneren der Zellen aufgehoben, zweitens nehmen die für gewöhnlich mit Luft, während der Verkürzung mit Wasser gefüllten Interzellularräume etwa 20% des Fadenquerschnitts ein, beteiligen sich aber nicht an der Druckentwicklung, sondern verhalten sich vollkommen passiv, und drittens übersteigt die Verkürzung der Fäden meistens den Betrag von 10% der Länge, der der Berechnung des Binnendrucks der Zellen zugrunde gelegt ist, beträchtlich. Man greift also nicht zu hoch, wenn man annimmt, dass die Innenflächen der Zellwände im Ruhezustand unter einem hydrostatischen Druck von 2—4 Atmosphären stehen.

Wenn man nun nach einer Erklärung für diese erhebliche Leistung sucht, so wird man wohl zu allererst an einen osmotischen Vorgang denken; denn das Protoplasma mit seiner Oberflächenschicht, die vom Gewebswasser bespült wird, ist ja vergleichbar einer Salzlösung, welche

durch eine tierische Membran von reinem Wasser getrennt ist, welche Wasser anzieht und umso mehr Wasser anzieht, je konzentrierter sie ist, vergleichbar einem Dutrochetschen Endosmometer, in dem durch Osmose eine hydrostatische Druckdifferenz zustande kommt. Der plötzliche Austritt des Wassers aus der Zelle auf einen Reiz hin könnte dann entweder durch eine plötzliche Abnahme der Konzentration an gelösten Stoffen, von denen die Wasseranziehung abhängig ist, verursacht sein, indem etwa plötzlich durch eine chemische Reaktion der gelöste Stoff koagulierte, ausfiele, sich kondensierte oder dergleichen, oder die Ursache könnte in einer plötzlichen chemischen oder physikalischen Änderung der Oberflächenschicht, der abgrenzenden Membran gelegen sein, welche von einem so reichlichen Austreten der gelösten Stoffe aus dem Zellinneren in das Gewebswasser gefolgt wäre, dass auch nur noch wenig Wasser festgehalten werden könnte. Beides wäre als Reizerfolg denkbar, beides hätte ein Überwiegen der elastischen Kraft der Zellwände über die bis dahin standhaltende osmotische Kraft zur Folge, und während die Zellwände sich entspannten, müsste das vorher angezogene Wasser nun aus dem Zellinneren herausgepresst werden. Es fragt sich nur, ob auf osmotischem Wege ein so unerwartet hoher hydrostatischer Druck von 2—4 Atmosphären, wie er nach den geschilderten Untersuchungen innerhalb der Zellwände angenommen werden muss, entwickelt werden kann.

Die Erfahrungen, die bis zur Zeit der Pfefferschen Experimente gemacht worden waren, sprachen durchaus dagegen. Füllt man ein Dutrochetsches Osmometer selbst mit einer konzentrierten Salzlösung und setzt es in reines Wasser ein, schafft also so günstige Bedingungen für die Ausbildung einer hydrostatischen Druckdifferenz, wie sie im Organismus in keinem Fall gegeben sind, so erhält man doch niemals Steighöhen von 20—40 m, die einen Druck von 2—4 Atmosphären repräsentieren würden. Dennoch handelt es sich um Druckdifferenzen durch Osmose.

Osmometer mit permeablen und mit semipermeablen Membranen.

Schliesst man ein Osmometerrohr, wie gewöhnlich, durch eine tierische Membran und füllt es etwa mit einer konzentrierten Kupfersulfatlösung, so beobachtet man, dass langsam der Überdruck im Osmometer steigt, während Hand in Hand damit mehr und mehr Kupfersulfat aus dem Osmometer in das reine Wasser ausserhalb herüberdiffundiert und es blau färbt; die Konzentrationsdifferenz, die gerade den osmotischen Wasserstrom bedingt, nimmt also stetig ab, und die sich einstellende maximale Niveaudifferenz ist darum auch gar kein Mass für die Kraft, mit der Wasser durch eine konzen-

trierte Kupfersulfatlösung angezogen wird; eine wirkliche Messung dieser Kraft ist bei der getroffenen Versuchsanordnung überhaupt nicht möglich, weil die Niveaudifferenz nie stationär wird, sondern sich wegen des fortwährenden Herausdiffundierens der gelösten Substanz auch fortwährend ändern muss. Es gibt aber Membranen, die exakte Messungen möglich machen, weil sie für manche gelöste Stoffe völlig undurchgängig sind, während sie Wasser durchlassen, die sogenannten semipermeablen Membranen; zu ihnen gehören unter anderen die Traubeschen Niederschlagsmembranen, mit Hilfe deren Pfeffer der Nachweis glückte, dass die rätselhaften hohen Drucke im Zellinneren durch Endosmose erklärbar sind.

Eine solche Niederschlagsmembran lässt sich in der folgenden Weise herstellen. Lässt man aus einer Kapillarpipette einen Tropfen einer starken Kupfersulfatlösung langsam in der Oberfläche einer verdünnten Lösung von Ferrocyankalium ausfliessen, so umgibt er sich sofort mit einer Membran von Ferrocyankupfer und bleibt, wenn man die Pipette hebt, in Form eines mit blauer Lösung gefüllten Beutels an der Flüssigkeitsoberfläche hängen. Der Beutel vergrössert sich mehr und mehr durch Wassereintritt von aussen. Man sieht das nicht bloss an der Zunahme seines Umfanges, sondern auch daran, dass Schlieren konzentrierter und darum schwererer Ferrocyankaliumlösung von der Oberfläche des Beutels senkrecht abwärts sich erstrecken. Um den Eintritt von reinem Wasser handelt es sich; denn die Lösung innerhalb der Niederschlagsmembran bleibt klar, es kommt nicht etwa durch Durchtritt von Ferrocyankalium auch innen eine Bildung von Ferrocyankupfer zustande. Membranen von ähnlichen Eigenschaften lassen sich mit Hilfe von Gerbsäure und Leim, von Eisenchlorid und Ferrocyankalium, von Chlorcalcium und Dinatriumphosphat herstellen; alle sind für die beiden membranogenen Verbindungen und manche andere Stoffe semipermeabel. Als Endosmometermembranen sind sie nun aber zunächst wegen ihrer grossen Zartheit und Labilität im Gegensatz zu den tierischen Häuten gar nicht zu gebrauchen; aber dies Hindernis für die osmotischen Untersuchungen lässt sich durch einen Kunstgriff aus dem Wege räumen. Pfeffer vermutete in den Oberflächenschichten der Protoplasmen semipermeable Membranen: das konnten auf jeden Fall nur ausserordentlich feine Gebilde sein, die die grossen Drucke von mehreren Atmosphären allein dann auszuhalten vermochten, wenn sie auf einem festen, wenn auch porösen Widerlager aufruhten; und dieses ist in den Pflanzenzellen in Gestalt der Zellulosemembranen gegeben, die den Protoplasten umschliessen. Die Pflanzenzellen ahmte nun Pfeffer nach; er

tränkte einen Tonzylinder aus einem Daniellelement, der der Zellulosehaut entsprechen sollte, mit Kupfersulfatlösung, setzte darauf den Zylinder in eine Lösung von Ferrocyankalium und lagerte so in die Poren der Tonmasse eine Niederschlagsmembran ein, die, gestützt und getragen von dem festen Ton, hohen Drucken Widerstand zu leisten vermochte. Auch in dieser Situation sind die Membranen noch relativ labil und bekommen leicht Risse, die die Versuche vereiteln. Am besten verfährt man so, dass man durch die auf der einen Seite von Kupfersulfatlösung, auf der anderen von Ferrocyankaliumlösung bespülte Tonzelle einen elektrischen Strom schickt, der eine elektrolytische Vereinigung der Kupfer- und der Ferrocyanverbindung zuwege bringt[1]). Nach der Herstellung der Niederschlagsmembran wäscht man den Zylinder mit Wasser, füllt ihn mit einer Lösung von Kupfersulfat oder von einer anderen Verbindung, für die die Membran undurchlässig ist, setzt mit Hilfe eines Stopfens ein enges Steigrohr oder auch ein Quecksilbermanometer in die gefüllte Zelle und bringt den so armierten Apparat in reines Wasser. Im Verlaufe mehrerer Stunden stellt sich alsdann eine hydrostatische Druckdifferenz her, die nun gegenüber den Versuchen mit tierischen Membranen einen ganz konstanten Wert annimmt, einen Wert, der auch dann immer wieder erreicht wird, wenn man eine andere Niederschlagsmembran herstellt und nur die gleiche Lösung verwendet, während bei tierischen Häuten die maximale Niveaudifferenz trotz Gleichheit der Lösung von Membran zu Membran wechselt, weil diese bald mehr, bald weniger durchlässig für den aufgelösten Stoff sind. Den für eine Lösung charakteristischen Druck, den man mit Hilfe der Niederschlagsmembranen als Wasser- oder Quecksilberdruck misst, bezeichnet man als ihren osmotischen Druck. Messung des osmotischen Druckes.

Ganz genau ist übrigens diese Druckmessung nur dann, wenn das Steig-, resp. Manometerrohr so eng ist, dass das in dasselbe hineingetriebene Flüssigkeitsquantum gegenüber der im Tonzylinder befindlichen Menge nicht in Betracht kommt. Hineingetrieben wird ja Flüssigkeit dadurch, dass Wasser von aussen durch die Niederschlagsmembran in den Zylinder eindringt; wäre dies Wasserquantum beträchtlich, so bedeutete das eine Verdünnung der Lösung, und man mässe tatsächlich den osmotischen Druck einer verdünnteren als der zur Untersuchung hergestellten Lösung; ist aber das Manometerrohr eng, dann wird schon durch den Eintritt eines winzigen Wasserquantums die Lösung im Manometer bis zu der dem osmotischen Druck entsprechenden Höhe

[1]) Morse und Horn, Amer. Chem. Journ. **26**, 80 (1901). Morse und Frazer, ebenda **28**, 1 (1902) und **34**, 1 (1905).

emporgetrieben. Es ist hier dasselbe wie bei allen Druckmessungen mit Hilfe von Manometern: die drückende Substanz leistet eine Arbeit, die durch das Produkt von Druck und Volumen bestimmt ist; ist der zweite Faktor dieses Produktes, das Volumen, über das hinaus die Arbeit geleistet wird, sehr klein, so ist die geleistete Arbeit ein direktes Mass für den Druck.

Die mit dieser Methode gemessenen Drucke betragen schon für geringe Konzentrationen an gelöstem Stoff ziemlich hohe Werte. Der osmotische Druck einer nur einprozentigen Traubenzuckerlösung ist 1·24 Atmosphären, der einer einprozentigen Kochsalzlösung fast 7 Atmosphären, also hohe Drucke bei Konzentrationen, die den im Organismus gegebenen wohl entsprechen. Die Möglichkeit, die reizempfängliche Streckstellung bei den reizempfindlichen pflanzlichen Organen mit der Entwicklung hoher osmotischer Drucke durch die Protoplasten zu erklären, war dadurch dargetan.

Osmotischer Druck und Gasdruck.

Füllt man nun die Pfefferschen Tonzellen mit verschieden konzentrierten Lösungen eines und desselben Stoffes, so findet man, dass der osmotische Druck mit dem Gehalt steigt. Die folgenden Versuche von Pfeffer[1]) demonstrieren das:

Rohrzuckergehalt in Gewichtsprozenten	Druck in cm Quecksilber	Druck / Gehalt
1	53·5	53·5
2	101·6	50·8
4	208·2	52·1
6	307·5	51·3

Die Konzentration ist also ein Faktor, der den osmotischen Druck bestimmt; ein zweiter ist die Temperatur. Die Abhängigkeit des Druckes von beiden Variablen, von Temperatur und Konzentration, lässt sich nach den Pfefferschen Experimenten für eine Rohrzuckerlösung darstellen durch die Formel:

$$P = n \,.\, 0{\cdot}652 \,.\, (1 + \alpha t),$$

wenn P den Druck, n den Prozentgehalt, t die Temperatur und α einen Temperaturkoeffizienten darstellt.

Diese Abhängigkeit des osmotischen Druckes von Konzentration und Temperatur erinnert an das gleiche Verhalten des Gasdruckes, und die Analogie wird noch auffälliger dadurch, dass die Konstante α den Wert $0{\cdot}00367 = \frac{1}{273}$ zeigt, also den Wert der Gay-Lussacschen

[1]) Osmotische Untersuchungen S. 110 (1877).

Zahl. Erinnern wir uns, dass das Verhalten der Gase durch die folgenden Gesetze bestimmt wird:

Die Gasgesetze.

1. Der Druck p einer Gasmasse ist bei konstanter Temperatur umgekehrt proportional dem Volumen v, also, da Gasvolumen und Gaskonzentration reziproke Werte sind, direkt proportional der Konzentration c. (Gesetz von Boyle und Mariotte.) Formuliert heisst das:

$$pv = \frac{p}{c} = \text{konst.}$$

2. Der Druck p einer Gasmasse steigt bei konstant gehaltenem Volumen um einen bestimmten, von der Natur des Gases unabhängigen Betrag, wenn man die Temperatur um eine bestimmte Zahl von Graden erhöht. Das Entsprechende gilt für das Volumen v derselben Gasmasse bei Konstanthaltung des Druckes. Der Betrag hat für Änderung der Temperatur um 1^0 den Wert $0{\cdot}00367 = \frac{1}{273}$ (Gesetz von Gay-Lussac). Diese Regel lässt sich ausdrücken durch die Formeln:

$$p_t = p_0(1 + 0{\cdot}00367\,t) = p_0\left(1 + \frac{1}{273}t\right),$$

wenn p_t und p_0 die Drucke bei der Temperatur t^0 und einer beliebigen Ausgangstemperatur, etwa 0^0 bedeuten, und:

$$v_t = v_0(1 + 0{\cdot}00367\,t) = v_0\left(1 + \frac{1}{273}t\right),$$

wenn v_t und v_0 die entsprechenden Volumina bedeuten.

Beide Gesetze lassen sich folgendermassen zusammenfassen: Geht man von einer bestimmten Gasmenge mit dem Volumen v_0 aus und erwärmt sie bei konstantem Druck p_0 auf t^0, so steigt das Volumen auf $v_0\left(1 + \frac{1}{273}t\right)$. Das Produkt $p_0 v_0\left(1 + \frac{1}{273}t\right)$ ist nach dem Boyle-Mariotteschen Gesetz eine für die Temperatur t^0 charakteristische Konstante k_t. Variiert man nun bei der Temperatur t^0 Druck und Volumen, so ist das Produkt von zwei beliebigen Werten p und v ebenfalls gleich k_t. Es folgt also, dass:

$$pv = p_0 v_0\left(1 + \frac{1}{273}t\right)$$

ist, oder:

$$pv = \frac{p_0 v_0}{273}(273 + t).$$

Drücken wir die Temperatur in Graden der absoluten Skala aus,

in der der Nullpunkt der gewöhnlichen Skala den Wert 273 hat, so geht die Formel über in:

$$pv = \frac{p_0 v_0}{273} T,$$

wenn T die absolute Temperatur bedeutet.

$\frac{p_0 v_0}{273}$ ist aber bei der Wahl bestimmter Einheiten eine für alle Gase konstante Grösse. Entsprechend der Regel von Avogadro verhalten sich die Massen der Gase, die bei gleicher Temperatur und gleichem Druck das gleiche Volumen einnehmen, wie ihre Molekulargewichte; wählt man also von den verschiedensten Gasen Mengen, die ihrem Molekulargewicht, in Grammen ausgedrückt, entsprechen, Mengen, die man als Gramm-Moleküle oder nach Ostwald als Mole bezeichnet, und hält sie bei 0° und einem Druck von 760 mm Quecksilber, so nehmen sie alle den gleichen Raum, nämlich einen Raum von 22·42 Litern ein. Der konstante Wert $\frac{p_0 v_0}{273}$ wird also für Grammmoleküle bei 0° und $p = 1$ Atmosphäre $= 760$ mm Quecksilber gleich $\frac{1 . 22{\cdot}42}{273} = 0{\cdot}0821 = R$. Dieser Wert heisst die Gaskonstante. Für grammmolekulare Mengen von Gasen gilt also als allgemeinstes Gesetz:

$$pv = RT.$$

In Worten ausgedrückt heisst das: die Arbeit, welche zur Entwicklung von 1 Mol irgend eines Gases aufgewendet werden muss, beträgt $0{\cdot}0821\,T$ Literatmosphären. Rechnet man die Arbeit in kalorisches Mass um, indem man als Kalorie die zur Erwärmung von 1 g Wasser um 1° benötigte Wärmemenge bezeichnet, so ergibt sich:

$$pv = 1{\cdot}99\,T \text{ kal.}$$

Die Theorie der Lösungen.

Eine Beziehung wie beim Gasdruck zu Volumen und Temperatur besteht, wie wir sahen, nun auch beim osmotischen Druck, den ein gelöster Stoff ausübt. Es fragt sich darum, ob ein gelöster Stoff in seinem Verhalten nicht vollkommen den Gasen analog sich verhält, also ob nicht auch dieselbe Konstante R die Druck-, resp. Volumengrösse molekularer Mengen gelöster Stoffe bestimmt. Der Prüfung daraufhin unterzog van't Hoff die Pfefferschen Ergebnisse.

Aus der von ihm aus Pfeffers Zahlen für den osmotischen Druck von Rohrzuckerlösungen abgeleiteten Formel:

$$P = n . 0{\cdot}652 \left(1 + \frac{1}{273} t\right)$$

wird für $t = 0$ und $n = 1$:

$$P = 0{\cdot}652 .$$

Für eine einprozentige Rohrzuckerlösung ist das Volumen v, in dem sich ein Grammolekül gleich 342 g befindet, 34·2 Liter gross; in diesem Fall ist also:

$$\frac{p_0 v_0}{273} = \frac{0{\cdot}652 \,.\, 34{\cdot}2}{273} = 0{\cdot}0817 = r;$$

die aus den Pfefferschen Experimenten berechnete „Gaskonstante" r hat also annähernd denselben Wert wie die Grösse R, die absolute Grösse des osmotischen Druckes entspricht also in der Tat dem Gasdruck. Es lässt sich daher als Grundsatz für die Theorie der Lösungen sagen: „Der osmotische Druck einer Lösung entspricht dem Druck, welchen die gelöste Substanz bei gleicher Molekularbeschaffenheit als Gas oder Dampf im gleichen Volumen und bei derselben Temperatur ausüben würde" (van't Hoff[1]). Löst man also von verschiedenen Stoffen in je 22·4 Litern Wasser bei 0° Mengen auf, die je einem Grammolekül entsprechen, so erhält man „äquimolekulare" Lösungen, die alle einen osmotischen Druck von einer Atmosphäre ausüben, oder verteilt man dieselben Mengen unter sonst gleichen Bedingungen auf 1 Liter Wasser, so betragen die Drucke aller Lösungen 22·4 Atmosphären. Nimmt man aber umgekehrt zum Ausgangspunkt Lösungen von gleichem osmotischen Druck, sogenannte isosmotische oder isotonische Lösungen, also etwa Lösungen von einer Atmosphäre, so müssen sich die Mengen der aufgelösten Stoffe wie ihre Molekulargewichte verhalten.

Osmotische Arbeit.

Die Analogie im Verhalten der gelösten Stoffe und der Gase ist eine durchgehende. Also kann ein Stoff bei seiner Auflösung auch geradeso Arbeit leisten, wie ein Gas bei seiner Entwicklung. Eine semipermeable Membran trenne z. B. eine Schicht reinen Wassers von einer darunter befindlichen Schicht der konzentrierten Lösung eines Stoffes, welcher zum Teil ungelöst als „Bodenkörper" am Boden des Gefässes liegt; die konzentrierte Lösung habe den osmotischen Druck von p Atmosphären. Geht nun ein weiteres Mol des löslichen Stoffes in konzentrierte Lösung über, indem sich die Membran über das Volumen v von reinem Wasser aufwärts verschiebt, so kann dabei die Arbeit $pv = RT$ gewonnen werden, indem etwa ein auf der Membran lastendes entsprechendes Gewicht gehoben wird. Umgekehrt erfordert es geradeso einen Arbeitsaufwand, um eine Lösung zu konzentrieren, d. h. ihren osmotischen Druck zu steigern, wie es Arbeit kostet, ein Gas zu komprimieren. Man kann sich die Art einer solchen Arbeits-

[1]) Siehe Zeitschr. f. physik. Chemie **1**, 488 (1887).

leistung und ihren Effekt am besten an folgendem, dem Osmometer nachgebildeten Modell (Fig. 1) klar machen:

In das Wasser W taucht ein Zylinder C, welcher unten mit einer semipermeablen Membran verschlossen und mit der Lösung L gefüllt ist. Übt man nun auf den Stempel, welcher die Lösung nach oben hin abschliesst, einen Druck aus, welcher grösser ist, als der osmotische Druck der Lösung, so steigt dieser, indem Wasser von L nach W übertritt, bis er dem am Stempel aufgewendeten Druck gleich geworden ist. Die aufgewendete Arbeit wird geradeso wie bei einer Gaskompression in Wärme verwandelt, sowie umgekehrt die „Verdünnungsarbeit", welche ein gelöster Stoff in einer geeigneten Maschinerie zu leisten vermag, indem er sich auf ein grösseres Volumen Lösungsmittel verteilt, auf Kosten der Umgebungswärme zustande kommt. Gas wie Lösung sind also Gebilde, welche „Volumenergie" aufzunehmen wie abzugeben vermögen.

Erklärungen des osmotischen Druckes

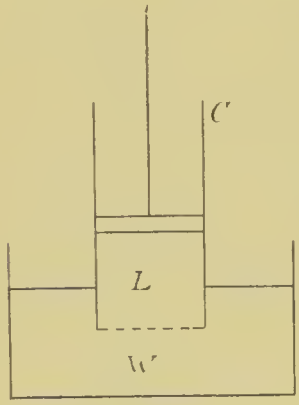


Fig 1.

Falls man nun das Bedürfnis nach möglichster Anschaulichkeit von der Entfaltung des osmotischen Druckes hat, so kann man sich die Sache folgendermassen vorstellen: da der gelöste Stoff sich im Lösungsmittel geradeso verhält, wie ein Gas im Gasraum, so lässt sich das Zustandekommen des osmotischen Druckes auch geradeso versinnbildlichen, wie das Zustandekommen des Gasdruckes. Nun stellt die kinetische Gastheorie den Druck, welchen eine Gasmasse bei einer bestimmten Temperatur auf einschliessende Wände ausübt, als den Effekt der Stösse dar, welche die in allen Richtungen mit einer von der Temperatur abhängigen Geschwindigkeit durcheinander fliegenden Gasmoleküle den Wänden versetzen. Also kann man auch die Moleküle der gelösten Stoffe sich lebhaft durch das Lösungsmittel bewegend vorstellen: denn die Gleichheit von Gas- und osmotischem Druck legt ja die Deutung nahe, dass „der Akt der Lösung und der der Verdampfung bei einer und derselben Temperatur jeden Körper in Teilchen reduzieren, welche dieselbe Masse und dieselbe lebendige Translationskraft im gelösten und im gasförmigen Zustand besitzen"[1]). So ist ohne weiteres einzusehen, dass ein von einer Traubeschen Niederschlagsmembran umhüllter Tropfen von konzentrierter Kupfersulfatlösung, welcher in einer verdünnten Ferrocyankaliumlösung in Schwebe erhalten wird, so, wie es vorher beschrieben wurde, durch den von innen überwiegenden

[1]) Raoult, Die chemischen Ergebnisse der Kryoskopie und der Tonometrie. Annales de l'Université de Grenoble **13**, 173 (1901).

Anprall der Moleküle auf die Membran unter Wasseraufnahme sich vergrössert.

Weniger verständlich erscheint es aber auf dem Boden dieser kinetischen Vorstellung, wenn im Steigrohr des Pfefferschen Osmometers die Flüssigkeit gehoben wird. Den Grund dafür kann man jedoch in folgendem finden: aus Versuchen über die Zugfestigkeit von Flüssigkeitsfäden[1]) und aus Berechnungen derjenigen Arbeit, welche aufzuwenden ist, um ein Flüssigkeitsteilchen aus dem Inneren einer Flüssigkeit in ihre Oberfläche zu transportieren[2]), ist zu schliessen, dass in Flüssigkeiten ein nach Tausenden von Atmosphären zu datierender einwärts gerichteter „Binnendruck" herrscht; diesem Druck wirkt dann der von den gelösten Teilen ausgeübte osmotische Druck vom Inneren der Lösung her entgegen. Ist nun eine Pfeffersche Zelle mit einer Lösung gefüllt, und taucht sie in reines Wasser ein, so wirkt an der freien Oberfläche der Lösung überall die Differenz Binnendruck minus osmotischem Druck, an der freien Oberfläche des Wassers überall der volle Binnendruck nach einwärts; daher muss reines Wasser durch die Niederschlagsmembran in die Lösung hineingetrieben werden, bis der entstehende hydrostatische Druck den osmotischen kompensiert.

Man kann aber auch für die Erklärung der osmotischen Vorgänge die Vergleichbarkeit mit den Vorgängen in den Gasen in den Vordergrund stellen und dabei zugleich ganz von der oben für die Erklärung bevorzugten kinetischen Hypothese absehen. Ramsay[3]) hat in folgender interessanter Weise den Pfefferschen Versuch mit Gasen nachgeahmt: an die Stelle der in die Tonzelle eingelagerten Niederschlagsmembran tritt ein Gefäss aus Palladium, dieses wird von einer Wasserstoffatmosphäre von bestimmtem Druck umhüllt, welche das reine Lösungsmittel Wasser repräsentiert, anstatt einer Lösung befindet sich im Inneren des Palladiumgefässes reiner Stickstoff. Überlässt man dieses System sich selber, so steigt allmählich das Quecksilber in einem in das Palladiumgefäss eingefügten Manometer an und macht erst dann Halt, wenn der Druckanstieg genau dem Druck der aussen befindlichen Wasserstoffatmosphäre gleichkommt. Die Erklärung für diesen Verlauf ist folgende: das Palladium ist für Wasserstoff durchlässig, für Stickstoff dagegen undurchlässig; daher dringt der Wasserstoff durch das Metall in die reine Stickstoffatmosphäre ein, bis er innen in der gleichen Konzen-

[1]) Siehe dazu: Hulett, Zeitschr. f. physik. Chemie **42**, 353 (1903).

[2]) Stefan, Wied. Ann. **29**, 655. Siehe auch: Ostwald, Grundriss d. allg. Chemie, 3. Aufl., S. 146.

[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie **15**, 518 (1894).

tration vorhanden ist, d. h. den gleichen Druck ausübt, wie aussen. Schliesslich übertrifft dann also der im Gefäss herrschende Druck den Aussendruck um den Druck des Stickstoffs; dieser ist sozusagen der „osmotische" Druck des im Wasserstoff „gelösten" Stickstoffs. Dann kann man aber umgekehrt die osmotischen Vorgänge an der Pfefferschen Zelle so deuten, dass das Wasser in der in der Zelle befindlichen Lösung in geringerer Konzentration vorhanden ist als ausserhalb, und dass es diesen Konzentrationsunterschied auszugleichen strebt.

Schliesslich kann man bei einer Erklärung der osmotischen Wasserströmung auch noch damit rechnen, dass der Lösungsvorgang wahrscheinlich auf eine chemische Verbindung zwischen löslichem Stoff und Lösungsmittel, auf eine „Hydratbildung" zurückzuführen ist (siehe Kap. 7), dass also Anziehungskräfte zwischen beiden bestehen: mit dieser Voraussetzung griffe man dann für die Deutung der Osmose wieder auf den alten Begriff des „Wasseranziehungsvermögens" der löslichen Stoffe zurück. —

Indirekte Methoden der Bestimmung des osmotischen Druckes.

Die direkte Bestimmung des osmotischen Druckes mit Hilfe der Niederschlagsmembranen ist nun einerseits sehr umständlich, andererseits wegen der Brüchigkeit der Membranen wenig zuverlässig: es wird die Methode deswegen so gut wie nie angewandt, und der osmotische Druck weit einfacher auf indirektem Wege bestimmt. Bei der Bestimmung auf direktem Wege wird, wie wir sahen, derjenige Druck bestimmt, welcher gerade ausreicht, aus einer Lösung Wasser oder allgemeiner, reines Lösungsmittel, also Alkohol aus alkoholischer, Äther aus ätherischer Lösung, abzupressen. Auch sämtliche indirekte Methoden beruhen auf solch einer Trennung, die natürlich umso schwerer, unter umso grösserem Arbeitsaufwand zu vollziehen ist, je konzentrierter die Lösung ist.

Osmotischer Druck und Dampfdruck.

Soll das Lösungsmittel durch Verdampfung aus der Lösung entfernt werden, so muss um so mehr Energie in Form von Wärme zugeführt werden, ehe Dampf entweicht, je konzentrierter die Lösung ist, „je mehr gelöste Moleküle vorhanden sind, die das Lösungsmittel festhalten". Es setzt also die Anwesenheit von gelöstem Stoff die normale Dampftension des Lösungsmittels herab, es besteht ein Parallelismus zwischen osmotischem Druck und Dampfdruckerniedrigung. Man kann sich die Notwendigkeit dieser Beziehung nach Arrhenius[1]) am besten folgendermassen klar machen: Füllt man ein Gefäss (Fig. 2), dessen Raum durch eine feste Scheidewand in zwei Kammern abgeteilt

[1]) Lehrbuch der Elektrochemie 1901, S. 33.

ist, auf der einen Seite mit Wasser (W), auf der anderen mit der Lösung (L) eines nicht flüchtigen Stoffes und stülpt über das Gefäss eine dicht schliessende Glocke, so hat man eine Art Osmometer; denn die Luft, welche über dem Wasser und über der Lösung steht, repräsentiert eine semipermeable Membran, welche bloss für das Lösungsmittel Wasser, in Dampfform, durchgängig, dagegen für den unflüchtigen gelösten Stoff undurchgängig ist. Es muss also Wasser durch die Luft zur Lösung übertreten; also muss das Wasser eine grössere Dampftension haben als die Lösung.

Die genauere Beziehung zwischen osmotischem Druck und Dampf-

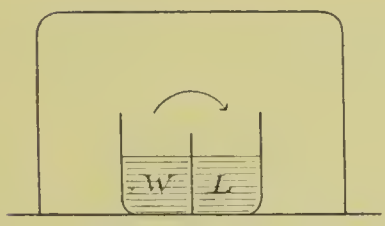


Fig. 2.

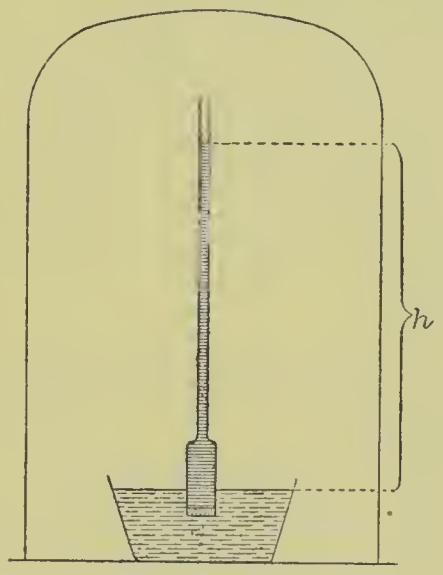


Fig. 3.

druck lässt sich nach Arrhenius[1]) rechnerisch folgendermassen auffinden:

Wir denken uns das Gleichgewicht zwischen einer in einer Pfefferschen Zelle eingeschlossenen Lösung und dem ausserhalb befindlichen reinen Lösungsmittel eingetreten; die Niveaudifferenz betrage alsdann die Höhe h (Fig. 3). Der ganze in das Lösungsmittel eintauchende Apparat befinde sich samt dem Lösungsmittel luftdicht abgeschlossen in einem Behälter, in dem die konstante Temperatur T herrscht. Der Behälter ist alsdann erfüllt von dem Dampf des Lösungsmittels. Herrscht in dem abgeschlossenen System vollständiges Gleichgewicht, findet also auch keine Verdampfung, weder aus der Lösung, noch aus dem reinen Lösungsmittel statt, dann muss das Gewicht einer Dampfsäule von 1 qcm Querschnitt, welche über dem im Steigrohr befindlichen Niveau der Lösung steht, gleich dem Dampfdruck p_1 der Lösung, das Gewicht einer

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **3**, 115 (1889).

anderen Säule von gleichem Querschnitt, die über dem reinen Lösungsmittel steht, gleich dessen Dampfdruck p sein. Es ist also der Dampfdruck p um das Gewicht einer Dampfsäule von der Höhe h und dem Querschnitt 1 grösser als p_1. Bestimmt man nun das Gewicht dieser zuletzt genannten Säule aus Querschnitt und Höhe der Säule und spezifischem Gewicht des Dampfes, setzt für den osmotischen Druck P der Lösung den ihm gleichen hydrostatischen Druck der gehobenen Flüssigkeitssäule und definiert auch ihn durch Querschnitt, Höhe und spezifisches Gewicht der Lösung, so kann man die Werte für die Gewichte der beiden Säulen zueinander in Beziehung setzen, indem man den gemeinsamen Faktor h eliminiert. Man erhält dann einen Ausdruck für das Gewicht der Dampfsäule, in dem der osmotische Druck vorkommt, und kann nun durch Subtraktion dieses Wertes von dem durch viele Messungen bekannten Dampfdruck p des reinen Lösungsmittels p_1 berechnen. Man gewinnt also schliesslich eine Beziehung zwischen p_1 und P, zwischen Dampfdruck und osmotischem Druck der Lösung[1]).

Osmotischer Druck und Siedetemperatur.

Es ist also möglich, mit Hilfe der Bestimmung der Dampftension p_1, resp. der von der Anwesenheit des gelösten Stoffes herrührenden Tensionsabnahme $p - p_1$ den osmotischen Druck der Lösung zu messen. An Stelle dieser Tensionsbestimmung ist es aber einfacher, eine andere Operation auszuführen. Die Dampftension steigt mit der Temperatur: bei reinem Wasser ist die Dampftension gleich 1 Atmosphäre bei 100°; bei einer wässerigen Lösung hat sie bei 100° den Wert von 1 Atmo-

[1]) Die Ausführung der Berechnung gestaltet sich folgendermassen: Wenn 1 Grammolekül M des verdampften Lösungsmittels in v_1 Litern enthalten ist, dann gilt die Gleichung:

$$p_1 v_1 = RT.$$

In 1 ccm sind $\frac{M}{1000\, v_1} = \frac{M p_1}{1000\, RT}$ g enthalten; $\frac{M p_1}{1000\, RT}$ ist also das spezifische Gewicht des Dampfes, $\frac{h M p_1}{1000\, RT}$ das Gewicht der Dampfsäule von der Höhe h, das auf die Flächeneinheit wirkt, d. h. der Druck, um den p_1 geringer ist als p.

Ist s das spezifische Gewicht der Lösung, dann ist hs das Gewicht einer durch osmotische Arbeit gehobenen Flüssigkeitssäule mit dem Querschnitt 1, also gleich dem osmotischen Druck P. Demnach ist:

$h = \frac{P}{s}$, also ist der Druck der Dampfsäule von der Höhe h gleich $\frac{M p_1 P}{1000\, s RT}$.

Folglich:

$$p_1 = p - \frac{M p_1 P}{1000\, s RT}$$

oder:

$$P = \frac{p - p_1}{p_1} \cdot \frac{1000\, s RT}{M}.$$

sphäre noch nicht erreicht, der Dampf überwindet den Atmosphärendruck noch nicht, die Lösung siedet also nicht bei 100°, sondern erst bei einer höheren Temperatur. Der Siedepunkt des Wassers wird also durch die Anwesenheit des gelösten Stoffes aufwärts gerückt und um so mehr, je konzentrierter die Lösung ist. Somit bildet die leicht zu bestimmende Siedepunktserhöhung auch ein Mass für den osmotischen Druck; löst man ein Grammolekül in 1 Liter Wasser auf, so beträgt die sog. „molekulare Siedepunktserhöhung" 0·52°. Für andere Lösungsmittel ist der Wert dieser Konstanten ein anderer; so z. B. für Äthylalkohol 1·15°, für Äthyläther 2·12°, für Chloroform 3·66°.

Der Wert ist bestimmt durch die Grösse der Verdampfungswärme des Lösungsmittels; die Beziehung zu dieser ist nämlich durch folgendes gegeben: Wenn reines Lösungsmittel irgendwie aus einer Lösung entfernt wird, so muss dabei gegen deren osmotischen Druck Arbeit geleistet werden; die Arbeit, die aufzuwenden ist, um das Volumen v des Lösungsmittels, in dem gerade 1 Mol des gelösten Stoffes enthalten ist, bei der Temperatur T aus der Lösung zu entfernen, ist nach dem früheren gleich RT, und zwar ganz unabhängig von der Art des Lösungsmittels, da die van't Hoffsche Theorie der Lösungen ganz allgemeine Gültigkeit besitzt und nicht bloss eine Theorie der wässerigen Lösungen ist. In unserem Fall, in dem die Entfernung durch Verdampfung erfolgt, wird die osmotische Arbeit auf Kosten eines Bruchteils derjenigen Wärme geleistet, die notwendig ist, um das Volumen v des flüssigen Lösungsmittels in Dampf überzuführen, ganz ebenso wie auch mechanische Arbeit, z. B. in der Dampfmaschine, auf Kosten eines Teiles der zur Dampfbildung notwendigen Wärme geleistet wird. Der als mechanische Arbeit ausnutzbare Teil der zugeführten Wärme W ist bekanntlich $W\frac{T_a - T}{T}$, d. h. er ist umso grösser, je grösser die Differenz zwischen der Temperatur T_a, auf die der Dampf zur Arbeitsleistung erwärmt wird, und der Temperatur T, auf die er sich bei seiner Ausdehnung wieder abkühlt. Für die osmotische Arbeitsleistung gilt dasselbe. Haben wir nun eine Reihe gleich konzentrierter Lösungen von verschiedenen Lösungsmitteln, bei denen allen 1 Mol in v Litern enthalten ist, und bei denen allen die gleiche osmotische Arbeit RT durch Verdampfung geleistet werden soll, so ist der Bruchteil der Verdampfungswärme W, der dafür notwendig ist, für die verschiedenen Lösungsmittel verschieden gross: bei Lösungsmitteln mit kleiner Verdampfungswärme muss ein grosser Bruchteil nutzbar gemacht werden, von Lösungsmitteln mit grosser Verdampfungswärme ein kleiner

Bruchteil. Der Bruchteil, der als arbeitsfähige Energie zu gewinnen ist, kann nun aber entsprechend der Formel für den Nutzeffekt $W\frac{T_a - T}{T}$ offenbar nur dann gross sein, wenn die Temperaturdifferenz $T_a - T$ gross ist, und er ist klein, wenn die Differenz klein ist. Je geringer also die Verdampfungswärme, je grösser dementsprechend der erforderliche Bruchteil, der gleich RT sein soll, umso höher die Temperatur T_a, auf die der Dampf zu erwärmen ist, um die osmotische Arbeit leisten zu können; umso grösser also die Erhöhung des Siedepunktes, bei dem die Dampfbildung erfolgt.

Dass für konzentrierte Lösungen die Siedetemperatur höher liegen muss als für verdünnte, ergibt sich nun aus denselben Betrachtungen. Im ersten Fall ist 1 Mol von gelöstem Stoff in einem kleinen Volumen v von Lösungsmittel enthalten, demnach die zur Entfernung von v durch Verdampfung aufzuwendende Wärme W klein, der Bruchteil $W\frac{T_a - T}{T}$ zur Leistung der osmotischen Arbeit RT deshalb gross und T_a hoch; im zweiten Fall bei den verdünnten Lösungen ist das Volumen gross, also kann $T_a - T$ klein, T_a niedrig sein.

Osmotischer Druck und Gefriertemperatur.

Das Anwendungsgebiet der Siedemethode zur Bestimmung des osmotischen Druckes ist beschränkt; Bedingungen für ihre Verwendung sind Nichtflüchtigkeit des gelösten Stoffes und Unzerstörbarkeit desselben bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels; speziell bei der Bestimmung des osmotischen Druckes von Flüssigkeiten, die aus Organismen stammen, ist die Anwesenheit grosser Mengen koagulierbarer Eiweisskörper der Ausführung der Siedepunktsbestimmung oft im Wege. Hier ist eine weitere Methode besser zu gebrauchen, die durch die Beziehungen zwischen osmotischem Druck und Gefrierpunkt von Lösungen gegeben ist. So wie eine Konzentrationsarbeit mit Hilfe der Verdampfungswärme geleistet werden kann, so auch auf Kosten der latenten Schmelzwärme, wenn einer Lösung gegen ihren osmotischen Druck das Lösungsmittel in fester Form, also das Lösungsmittel Wasser in Form von Eis entzogen wird. Das Abhängigkeitsverhältnis von osmotischer Arbeit und Schmelzwärme ist vollkommen analog dem von osmotischer Arbeit und Verdampfungswärme; dementsprechend finden wir hier einen Parallelismus zwischen osmotischem Druck und Erniedrigung der Gefriertemperatur, und ein reziprokes Verhältnis zwischen dieser und der Schmelzwärme. Die „molekulare Gefrierpunktserniedrigung“ für Wasser ist 1·85°; das heisst also: einem osmotischen Druck von 22·4 Atmosphären bei 0° entspricht eine Gefriertemperatur von — 1·85°.

Man kann sich die Beziehungen, die zwischen osmotischem Druck und Gefrierpunkt bestehen müssen, noch auf einem anderen Wege als dem über die Schmelzwärme veranschaulichen (Fig. 4). Der Gefrierpunkt des reinen Lösungsmittels Wasser gibt diejenige Temperatur $t = 0^0$ an, bei der Wasser und Eis koexistieren können. Dieses Gleichgewicht ist nur dann möglich, wenn auch der Dampfdruck p über dem Wasser und über dem Eis der gleiche ist; denn überwöge er etwa über dem Eis, so würde Eis verdampfen und über dem Wasser sich kondensieren, es würde sich Wasser auf Kosten des Eises bilden, das Gleichgewicht wäre gestört. Eine wässerige Lösung kann aber darum nicht mit Eis bei der Gefriertemperatur des reinen Lösungsmittels koexistieren, weil ihr Dampfdruck entsprechend ihrem osmotischen Druck geringer ist als der des Eises; die Koexistenz ist erst bei einer niedrigeren Temperatur $-a^0$ möglich, bei der Eis und Lösung die gleiche Dampftension haben; diese Temperatur ist für eine Lösung, die ein Grammolekül im Liter enthält, — 1·85°.

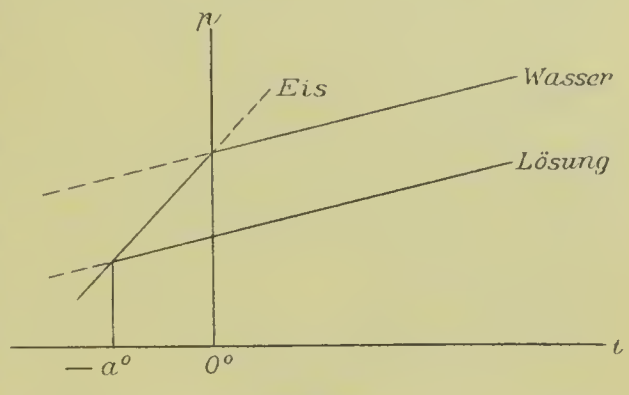


Fig. 4.

Die Bestimmung des Gefrierpunktes geschieht mit Hilfe des Beckmannschen Apparates (Fig. 5).

Methodik der Gefrierpunktsbestimmung.

In ein starkes Reagensglas werden etwa 20 ccm der Lösung, deren Druck bestimmt werden soll, gefüllt und dann durch einen durchbohrten Kork ein Platinrührer und ein Thermometer eingetaucht, dessen Skala Zentigrade angibt. Das Reagensglas wird in ein zweites weiteres eingesetzt und so ein Luftmantel gebildet, der die Lösung von einer aus Eis und Kochsalz oder durch Eintragen von Ammoniumnitrit in Wasser hergestellten Kältemischung trennt, die sich in einem grossen Becher befindet, durch dessen Deckel das weite Reagensglas hindurchgesteckt wird. Die Bestimmung des Gefrierpunktes geschieht in der Weise, dass man mit dem Platinrührer so lange die Lösung rührt, bis Gefrieren eintritt. Man beobachtet, wie das Quecksilber im Thermometer bis zu einem gewissen Punkte, entsprechend einer Unterkühlung der Lösung

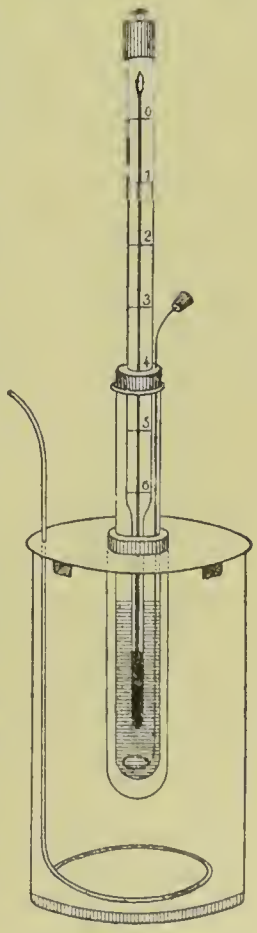


Fig. 5.

sinkt, dann plötzlich emporschnellt und sich nun an einem Punkt der Thermometerskala einstellt, der dem Gefrierpunkt der Lösung entspricht. Die Temperatur der Kältemischung darf nur wenig unter dem Gefrierpunkt der Lösung, der durch einen Vorversuch annähernd festzustellen ist, gelegen sein. Denn sonst, wenn die Kältemischung eine sehr viel niedrigere Temperatur hat, kommt es leicht zu beträchtlichen Unterkühlungen, und bei dem endlichen Gefrieren der Lösung scheiden sich grosse Mengen reinen Lösungsmittels in Form von Eis aus, dadurch wird die Lösung konzentrierter, ihr osmotischer Druck ändert sich unter Umständen nicht unerheblich, und das Quecksilber des Thermometers stellt sich auf einen Gefrierpunkt ein, der dem höheren osmotischen Druck der konzentrierteren Lösung entspricht, anstatt dem der ursprünglichen ungefrorenen Lösung[1]).

Osmotischer Partialdruck.

Wenn wir nun den osmotischen Druck organischer Flüssigkeiten, wie Protoplasma, Blut, Lymphe, Sekrete, Transsudate und dergleichen mit den verschiedenen besprochenen Methoden bestimmen wollen, so kann eines zunächst die Brauchbarkeit derselben einen Augenblick zweifelhaft erscheinen lassen: wir haben es bei allen diesen Flüssigkeiten nicht, wie wir das bei den bisherigen Erörterungen stillschweigend voraussetzten, mit Lösungen zu tun, die nur eine Substanz gelöst enthalten, sondern mit Flüssigkeiten, in denen eine sehr grosse Zahl von Verbindungen gelöst vorkommt. Es fragt sich, ob unter den Umständen jeder Stoff ebenso gut einen osmotischen Druck, entsprechend seiner molekularen Konzentration, entwickelt, wie wenn er für sich allein in Lösung ist, oder ob die verschiedenen Stoffe einen Einfluss aufeinander geltend machen. Das Experiment lehrt, dass auch in dieser Hinsicht die Analogie zwischen den gelösten Stoffen und den Gasen fortbesteht.

Die atmosphärische Luft ist im wesentlichen ein Gemisch aus 1 Volumen Sauerstoff und 4 Volumina Stickstoff; presst man ein Quantum in einen Behälter hinein, so ist der Druck, den die Luft auf die Flächeneinheit der Behälterwände ausübt, zu etwa einem Fünftel vom Sauerstoff bewirkt und zu vier Fünfteln vom Stickstoff. Der Gesamtdruck ist also durch die Summe der Partialdrucke gegeben. Ganz das Gleiche gilt für Mischungen löslicher Stoffe, die man in einem Lösungsmittel auflöst; wofern bei der Auflösung nicht chemische Reaktionen

[1]) Genauere Angaben über die Technik der Gefrierpunktsbestimmungen siehe bei Ostwald-Luther, physiko-chemische Messungen. Leipzig 1902, S. 288. Für den Fall, dass zur Untersuchung nur kleine Flüssigkeitsquanta zur Verfügung stehen, ist die Modifikation des Verfahrens durch Friedenthal (Zentralblatt f. Physiologie **14**, 157 (1900) zu empfehlen.

zwischen den vermischten Stoffen vor sich gehen, ist der osmotische Druck, den eine Lösung zweier Stoffe ausübt, so gross wie die Summe der osmotischen Partialdrucke, die jeder Stoff für sich ausüben würde, wenn er allein über das gleiche Volumen Lösungsmittel verteilt wäre, das beide Stoffe zusammen in der Lösung einnehmen. Man kann also, wenn man in einer Mischung die Mengenverhältnisse von Stoffen kennt, die sich chemisch indifferent zueinander verhalten, den totalen osmotischen Druck einer Lösung des Gemisches im voraus angeben. Umgekehrt belehrt die Bestimmung des osmotischen Druckes nicht über die einzelnen Druckkomponenten, oder wenigstens nur in Ausnahmefällen.

Man kann sich allerdings Anordnungen denken, die auch mehr oder minder realisierbar sein mögen, welche die direkte Bestimmung der Partialdrucke möglich machen müssen. Bei der Anwendung der Pfefferschen Methode wird der osmotische durch den hydrostatischen Druck gemessen, der gerade noch nicht ausreicht, reines Lösungsmittel aus der Lösung auszupressen, der aber nur um ein Minimum gesteigert zu werden braucht, um diese Flüssigkeitsverschiebung möglich zu machen. Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Methode ist die Semipermeabilität der Niederschlagsmembran. Denken wir uns jedoch eine Membran, welche zwar für einen Bestandteil einer Lösung impermeabel, für einen zweiten aber leicht permeabel, so permeabel wie für das reine Lösungsmittel ist, so wird die Arbeit, die die Lösung zu konzentrieren vermag, nur in der Überwindung desjenigen osmotischen Druckes zu bestehen brauchen, der von dem einen Stoff hervorgebracht wird, für welche die Membran impermeabel ist. Hätten wir also eine Serie von Membranen zur Verfügung, deren jede nur für einen Bestandteil einer tierischen oder pflanzlichen Körperflüssigkeit impermeabel, für alle übrigen aber permeabel ist, so wäre die Aufgabe, sämtliche osmotischen Partialdrucke zu bestimmen, lösbar. In diesen Fällen kann man das reine Lösungsmittel samt denjenigen Substanzen, für welche die Membran permeabel ist, als ein neues Lösungsmittel für die eine nicht permeierende Substanz auffassen.

Man könnte das Ziel, die osmotischen Partialdrucke zu bestimmen, auch noch auf anderem Wege für erreichbar halten, nämlich durch die Anwendung einer der indirekten Methoden zur Messung des osmotischen Druckes. Deren Prinzip beruht, wie wir sahen, auf der Entfernung des reinen Lösungsmittels durch Verdampfen oder durch Ausfrieren. Es gibt nun auch Lösungsmittel, die nicht rein, sondern zusammen mit einem der gelösten Stoffe ausfrieren oder ver-

dampfen. Wenn man z. B. β-Naphtol in Naphtalin auflöst und gefrieren lässt, so findet man nicht eine Gefrierpunktserniedrigung, die dem Molengehalt der Lösung an β-Naphtol entspricht, sondern eine weit geringere, und zwar deswegen, weil nicht reines Lösungsmittel ausfriert, sondern Naphtalin mit einem Teil des β-Naphtols zusammen. Würden Naphtalin und β-Naphtol oder sonst ein Stoffpaar unter ganz und gar den gleichen Bedingungen und Erscheinungen gefrieren, resp. schmelzen, so würde der Gefrierpunkt der Lösung gleich dem des reinen Lösungsmittels sein, es würde bei dem Gefrierprozess keine osmotische Konzentrationsarbeit zu leisten sein. Und befände sich in einer so beschaffenen Lösung noch ein zweiter gelöster Stoff, der aber nicht mit ausfriert, so käme beim Gefrieren eine Gefrierpunktserniedrigung zur Beobachtung, die nur dem Partialdrucke dieses zweiten Körpers, nicht dem gesamten osmotischen Druck der Lösung entspräche, wie vorher bei der Methode der direkten Bestimmung der Partialdrucke mit Hilfe der beschränkt semipermeablen Membranen auch nur der osmotische Partialdruck desjenigen Körpers zur Wirkung kam, für den die Membran impermeabel war. Analog wären die Verhältnisse, wenn Lösungsmittel und ein gelöster Stoff gleichmässig verdampfen.

Praktisch sind diese prinzipiell möglichen Methoden der Bestimmung der osmotischen Partialdrucke aber nicht durchführbar, weil die geeigneten Lösungsmittel unbekannt sind. Für viele Fälle, wo die quantitative chemische Analyse das Nötige zu leisten vermag, sind sie auch überflüssig, in anderen Fällen stehen uns andere physikalisch-chemische Methoden zur Verfügung, die wir später (siehe Kap. 5) noch kennen lernen werden.

Molekulargewicht und osmotische Wirksamkeit.

Eins ist mit Hilfe der analytischen Methoden von vornherein sehr leicht zu entscheiden, nämlich welche der in den organischen Flüssigkeiten enthaltenen Verbindungen an dem Zustandekommen von deren osmotischem Totaldruck vorzugsweise beteiligt sind. Nehmen wir als Beispiel das Blut des Menschen oder besser dessen Blutplasma allein ohne die Blutkörperchen, welche als Suspensionen für die Entwicklung von osmotischem Druck doch keine Rolle spielen (siehe S. 27 ff., auch Kap. 6).

Osmotischer Totaldruck und osmotische Partialdrucke des Blutes.

Der Gefrierpunkt des menschlichen Blutplasmas liegt etwa bei $-0{\cdot}56^0$; danach ist das Plasma bei der Gefriertemperatur eine Lösung vom Molengehalt $\frac{0{\cdot}56}{1{\cdot}85} = 0{\cdot}303$. Bei 0^0 entspricht nun der Molengehalt 1 einem osmotischen Druck von 22·4 Atmosphären (S. 13); dann beträgt der osmotische Druck des Blutes bei der Körpertemperatur von $37{\cdot}5^0$ $22{\cdot}4.\left(1+\frac{1}{273}37{\cdot}5\right).0{\cdot}303 = 7{\cdot}72$ Atmosphären, vorausgesetzt dass der Molengehalt des Blutes sich in dem Temperaturintervall $0 - 37{\cdot}5^0$ nicht

ändert, was wegen des Anteils von Elektrolyten am Zustandekommen des osmotischen Druckes im Blut aus später zu erörternden Gründen nicht streng der Fall ist. Beachten wir nun die Art gelöster Substanzen, welche im Blutplasma enthalten sind, so sind es vorzugsweise Eiweisskörper und Salze. Nach Bunge[1]) enthält das Plasma ca. 9·8% gelöste Stoffe, davon sind etwa 9% Eiweisskörper und etwa 0·8% anorganische Bestandteile. Alle anderen sonst noch im Blut enthaltenen Stoffe spielen im Prozentgehalt an Trockensubstanz eine ganz unbedeutende Rolle. Entfernt man nun die Eiweisskörper durch Koagulation, so wird dadurch der osmotische Druck der Lösung nur wenig geändert, obgleich der der Masse nach weitaus grösste Teil der gelösten Substanzen aus der Lösung herausgenommen ist. Der Masse nach, aber nicht der Molenzahl nach; und von dieser ist der osmotische Druck abhängig. Die Eiweisskörper haben ja auf alle Fälle ein ausserordentlich grosses Molekulargewicht, grosse Gewichtsmengen sind also in einer relativ sehr kleinen Zahl von Molen vereinigt; demnach kann sich der osmotische Druck auch nur wenig ändern, wenn diese geringe Zahl durch die Koagulation eliminiert wird, und wir werden später sehen (Kap. 7), dass die Veränderung des Gefrierpunktes durch die Koagulation sogar nur davon herrühren kann, dass von den Eiweisskörpern andere gelöste Stoffe aus der Lösung heraus mitgerissen werden. Von einem Stoff mit niedrigem Molekulargewicht genügt dagegen schon die Entfernung einer relativ kleinen Menge, weil in ihr schon ein relativ grosser Molenbruchteil enthalten ist, um den osmotischen Druck einer Flüssigkeit stark zu vermindern. Daher spielen meistenteils die anorganischen Salze, die überall vorhanden sind, eine besondere Rolle für die osmotischen Leistungen der Organismen.

Die folgende Tabelle enthält eine Reihe von Werten für den osmotischen Druck bei 0° und die Gefrierpunktserniedrigung 10%iger Lösungen von verschiedenen Stoffen, nach ansteigendem Molekulargewicht geordnet. Aus ihr kann man ablesen, wie osmotische Wirksamkeit und hohes Molekulargewicht einander entgegengesetzte Grössen sind:

Substanz	Mol.-Gew.	Molengehalt der 10%igen Lösung	osmotischer Druck in Atm.	Gefrierpunktserniedrigung
Methylalkohol	32	3·125	70·00	5·781
Harnstoff	60	1·667	37·34	3·084
Traubenzucker	180	0·555	12·43	1·027
Rohrzucker	342	0·292	6·54	0·540
Albumose[2])	2400	0·042	0·93	0·078

[1]) Physiologische Chemie, 4. Aufl. 233.

[2]) Bugarszky u. Liebermann, Pflügers Arch. **72**, 51 (1898).

Zweites Kapitel.

Der osmotische Druck in den Organismen.

Die vorangegangenen, ganz allgemein gehaltenen und nur gelegentlich auf physiologische Fragen zugespitzten Erörterungen über den osmotischen Druck können von dem Wert seiner Messung für die Erforschung der Lebensvorgänge höchstens eine ganz ungefähre Vorstellung geschaffen haben. Nur so viel dürfte aus ihnen wohl hervorgegangen sein, dass der osmotische Druck erstens als ein Hauptfaktor für den Transport der Stoffe durch den Organismus gelten muss, da ja osmotische Druckdifferenzen sowohl die Bewegung von Wasser wie die Verbreitung der gelösten Stoffe bewirken, und da Druckvariationen mit Variationen in der Ausgiebigkeit des Transportes Hand in Hand gehen müssen; als Zweites kommt hinzu, dass verschiedene mechanische Druck- und Zugphänomene, von denen eines der Ausgangspunkt unserer Betrachtungen und vor allem auch der Anlass zur Begründung der van't Hoffschen Theorie war, auf der Existenz von osmotischen Druckunterschieden basieren können. Über vage und mehr oder minder fragwürdige Vermutungen hinaus zu einem klaren Bild von der Bedeutung des osmotischen Druckes für physiologische Fragestellungen werden wir aber erst dann gelangen können, wenn wir bestimmte Daten über die vorkommenden Druckdifferenzen und die Partialkonzentrationen, die sie bedingen, kennen gelernt haben.

Ich beginne die Besprechungen mit dem osmotischen Druck eines Organes der höheren Tiere, das durch seine formale und funktionelle Verknüpfung mit sämtlichen übrigen Organen des Körpers wie dazu geschaffen erscheint, den Ausgangspunkt für die Darstellung des Lebenshaushaltes eines Organismus und des Zusammenhanges seiner einzelnen Leistungen untereinander zu bilden, von dessen Eigenschaften darum wohl auch von jeher bei einer Einführung in die physiologische Wissenschaft zuerst gesprochen zu werden pflegt, und von dem aus weiterhin leicht die Betrachtungen übergeleitet werden können zu den Eigenschaften der übrigen Organe, wie wenn die eigenen körperlichen Bewegungen jenes Organes auch die Gedanken von einem Körperteil zum anderen lenkten. Das Organ, das gemeint ist, ist das Blut.

Ein Bindeglied zwischen den verschiedenen Organen ist es auch in seinen osmotischen Eigenschaften. In seinem osmotischen Druck spiegeln sich sozusagen alle osmotischen Vorgänge in allen Teilen des gesamten Körpers wieder, und umgekehrt sind auch diese wieder ein Reflex der Konzentrationsverhältnisse des Blutes.

Der Gefrierpunkt des Säugerblutes.

Wenn man den osmotischen Druck des Blutes bestimmen will, so geschieht es am einfachsten durch die Bestimmung seines Gefrierpunktes. Es ist dabei gleichgültig, ob man das Blut in toto oder nur das Blutplasma gefrieren lässt [Hamburger[1]), Hedin[2])], weil die Blutkörperchen, wie schon gesagt, als Suspensionen auf den osmotischen Druck und auf den Gefrierpunkt ebensowenig Einfluss haben, als etwa Sandkörnchen. Es ist auch ziemlich gleichgültig, ob man defibriniertes Blut, Blutplasma oder Blutserum untersucht, weil ein kleines Mehr oder Minder an Eiweisskörpern keinen nennenswerten Effekt bewirkt. In jedem Fall findet man, dass die Blutflüssigkeit nicht nur von Individuum zu Individuum einer Säugetierspezies, sondern ganz allgemein bei den Säugetieren ungefähr bei der gleichen Temperatur gefriert, die nur Schwankungen um einige Hundertstelgrade unterworfen ist, nämlich bei einer Temperatur von etwa $-0{\cdot}6^{\circ}$. Die folgende Tabelle verzeichnet einige der mittleren Gefrierpunktserniedrigungen Δ für das Serum von Säugetieren nach einer Zusammenstellung von Hamburger[3]):

Mensch	$\Delta = 0{\cdot}526^{\circ}$	Kaninchen	$\Delta = 0{\cdot}592^{\circ}$
Rind	$= 0{\cdot}585$	Hund	$= 0{\cdot}571$
Pferd	$= 0{\cdot}564$	Katze	$= 0{\cdot}638$
Schwein	$= 0{\cdot}615$	Schaf	$= 0{\cdot}619$

Danach kann man also sagen, dass der osmotische Druck des Blutes der Säugetiere ungefähr konstant ist und bei der normalen Körpertemperatur etwas mehr als 8 Atmosphären beträgt!

Schwankungen im osmotischen Druck des Blutes.

Zunächst erscheint es verwunderlich, dass man für ein Tier überhaupt einen konstanten Wert angeben kann. Man sollte viel eher meinen, dass ein fixierter osmotischer Druck gar nicht möglich wäre, da ja mit der Nahrung ganz verschiedene Molenmengen in den Organismus eingeführt und vom Verdauungstrakt in die Blutbahn aufgenommen werden. Wenn dennoch der Molengehalt des Blutes für jedes Individuum im wesentlichen konstant bleibt, so kann das nur daran liegen, dass Einrichtungen gegeben sind, um einen Molenüberschuss, der den osmotischen Druck weit über 8 Atmosphären hinauftreiben würde, oder einen Lösungsmittelüberschuss, der ihn weit unter 8 Atmosphären herunterdrückte, rasch zu eliminieren. Im wesentlichen kommen dafür die Nieren in Betracht, die je nach Art der Nahrung, je nach-

[1]) Zentralblatt f. Physiologie **11** (1897).
[2]) Skand. Arch. f. Physiol. **5**, 328 und 377 (1895).
[3]) Osmotischer Druck u. Ionenlehre I, 459.

dem sie viel Lösungsmittel oder viele lösbare Stoffe enthält, einen Harn von hohem oder niederem osmotischen Druck produzieren. Schwankungen des osmotischen Druckes vom Harn zwischen 12 und 26 Atmosphären innerhalb 24 Stunden sind gar nichts Auffälliges. Immerhin geht die Eliminierung eines etwaigen Molenüberschusses aus der Nahrung nicht so rasch vor sich, dass nicht geringe Schwankungen im osmotischen Druck des Blutes nachweisbar wären, die von der Ernährung abhängig sind. Man kann diese Schwankungen künstlich leicht steigern. Wenn man Kaninchen 4·5 g Kochsalz in 30 ccm Wasser einflösst, so findet man einige Stunden später, dass das Blut des Tieres, das vor dem Versuchsbeginn eine Gefrierpunktserniedrigung von $\Delta = 0{\cdot}54^0$ zeigt, dann gelegentlich erst bei $-0{\cdot}8^0$ gefriert. Wenn auch die Ausschläge nicht immer so gross sind, so kann man doch immer eine Zunahme der Gefrierpunktserniedrigung, im Mittel von 0·58 auf 0·68° konstatieren, also eine Druckzunahme von mehr als 1 Atmosphäre (Nagelschmidt)[1]). Beim Menschen gehören kleinere Variationen des osmotischen Druckes je nach der Zusammensetzung der Nahrung vollkommen ins Bereich physiologischer Schwankungen. Köppe[2]) machte an sich selbst eine Reihe von Versuchen, indem er zu verschiedenen Tageszeiten den osmotischen Druck seines Blutes mass. Er fand folgende Werte:

7. Dezember	9 Uhr	morgens	$\Delta = 0{\cdot}535^0$
	12 „	mittags	$= 0{\cdot}558$
Nach dem Mittagessen	$1^1/_2$ „		$= 0{\cdot}585$
	$5^3/_4$ „	nachmittags	$= 0{\cdot}528$
8. Dezember morgens nüchtern			$= 0{\cdot}581$
29. Januar	9 Uhr	morgens	$= 0{\cdot}512$
	$11^1/_4$ „	vormittags	$= 0{\cdot}551$
Nach dem Essen	2 „		$= 0{\cdot}617$

Also kurze Zeit nach dem Mittagsessen erreicht der osmotische Druck hier einen maximalen Wert, der offenbar mit dem Salzreichtum der Nahrung zusammenhängt. Wenigstens konnte Köppe auch dann, wenn er allein 10 g Kochsalz in 200 ccm Wasser zu sich nahm, eine deutliche Steigerung des Druckes wahrnehmen. Aber, wie man sieht, oszillieren die Werte doch immer nur um ein paar Zentigrade um einen Mittelwert.

Also im grossen ganzen hat der osmotische Druck des Blutes einen bestimmten Wert, die Gewebe werden ununterbrochen von einer Flüssig-

[1]) Zeitschr. f. klin. Medizin **42**, 274 (1901).
[2]) Physik. Chemie in d. Medizin 1900, 81 ff.

keit umspült, die nicht bloss andauernd die gleichen oder fast die gleichen chemischen, sondern auch die gleichen physikalischen Eigenschaften, Temperatur und osmotischen Druck, besitzt, die den Zellbedürfnissen angepasst sind. Wir werden später sehen, wie Form, Volumen, Wassergehalt, Konzentration an gelösten Stoffen der Zellen durch den osmotischen Druck bestimmt sind, und wie die Zellen leiden, wenn der normale Druckwert des gewohnten flüssigen Milieus geändert wird. Deshalb ist die Kenntnis dieses Wertes dann von praktischer Bedeutung, wenn gelegentlich ein zeitweiliger Ersatz für dieses Milieu in einem Organismus geschaffen werden muss. Wenn ein Mensch einen schweren Blutverlust erlitten hat, so injiziert man in ein Gefäss oder unter die Haut Flüssigkeit, um zu verhindern, dass das Herz mehr oder minder leer schlägt, und der Blutdruck zu stark sinkt. Eine vollkommen indifferente Ersatzflüssigkeit wäre nur das Plasma desselben Menschen oder allenfalls überhaupt menschliches Plasma, während fremdes tierisches Plasma wegen der Toxizität der Eiweisskörper unbrauchbar ist. In jedem fremden Plasma gehen allmählich die Zellen eines Tieres zugrunde, nicht wegen der Verschiedenheit in der Gesamtkonzentration oder wegen der Verschiedenheit in den Partialdrucken der anorganischen und organischen gelösten Stoffe, sondern wegen der Spezifität der Eiweisskörper. Ein eiweisstes Plasma eines Säugetiers ist dagegen für ein anderes eine relativ neutrale Flüssigkeit; das ist also eine Flüssigkeit, die ungefähr denselben osmotischen Druck hat wie Säugetierblut, und ungefähr die gleiche chemische Zusammensetzung, wenn man von den Eiweisskörpern absieht. Aber um einigermassen indifferent zu sein, darf die chemische Zusammensetzung der Flüssigkeit sogar noch stärker von der des normalen Milieus, des Plasmas, abweichen, es genügt im allgemeinen (genaueres siehe Kap. 9) als Ersatz eine Lösung von Kochsalz, die den osmotischen Druck des Plasmas hat, von Kochsalz, weil es derjenige Stoff ist, auf dessen Rechnung der Hauptbetrag der osmotischen Leistung des Blutes zu setzen ist, weil es die Hauptmenge der niedrig molekularen, also osmotisch wirksamen, anorganischen Stoffe des Blutes ausmacht. Dem osmotischen Druck des Säugerblutes entspricht ungefähr eine einprozentige Kochsalzlösung, in ihr bleiben die Säugetierzellen, etwa rote Blutkörperchen, relativ lange konserviert; sie ist für Säugetierzellen die „physiologische Kochsalzlösung“. Im allgemeinen gilt als „physiologisch“ der Gehalt von 0·6—0·75%, dem aber nur ein osmotischer Druck von 4 bis 5 Atmosphären entspricht. Das kommt wohl daher, dass der Begriff der physiologischen Kochsalzlösung ursprünglich in den physiologischen Instituten

Die physiologische Kochsalzlösung.

entstanden ist, in denen vor allem an Fröschen experimentiert wird. Nun ist für diese der Gehalt von 0·6—0·65 % allerdings tatsächlich „physiologisch", weil die Säfte der Frösche einen osmotischen Druck haben, der einer 0·6—0·65 %igen Kochsalzlösung entspricht[1]); diese vermag darum die Froschorgane relativ lange zu konservieren, während ihre Konzentration für die Erhaltung von Säugetierzellen noch nicht ausreicht.

Der Gefrierpunkt der Körperflüssigkeiten bei den Meerestieren.

Der osmotische Druck von etwa 8 Atmosphären ist also ein Wert, der nicht die Gewebsflüssigkeiten aller Organismen durchgehends charakterisiert. Vielmehr werden wir gleich sehen, dass ungemein ausgiebige und charakteristische Variationen vorkommen. Beginnen wir mit dem osmotischen Druck bei den wirbellosen Meerestieren! Für verschiedene ihrer Körperflüssigkeiten fand Bottazzi[2]) folgende Gefrierpunktserniedrigungen:

Cölenteraten: Alcyonium palmatum, Flüssigkeit aus einem abgeschnittenen Zweig $\Delta = 2{\cdot}196°$
Echinodermen: Asteropecten aurantiacus, Flüssigkeit aus dem Wassergefässsystem $= 2{\cdot}312°$
Holothuria tubulosa, Flüssigkeit aus der Leibeshöhle $= 2{\cdot}315°$
Würmer: Sipunculus nudus, Flüssigkeit aus der Leibeshöhle $= 2{\cdot}31°$
Crustaceen: Maja squinado, Blut $= 2{\cdot}36°$
Homarus vulgaris, Blut $= 2{\cdot}29°$
Cephalopoden: Octopus macropus, Blut $= 2{\cdot}24°$

Wir begegnen also wiederum einem konstanten Wert in der Gefrierpunktserniedrigung, welche die Körpersäfte einer bestimmten Tiergruppe verursachen, ganz wie bei den Säugetieren; einem Werte, der aber einem viel höheren osmotischen Druck entspricht; denn 2·3° Gefrierpunktserniedrigung bedeuten etwa 28 Atmosphären. Genau denselben osmotischen Druck übt das Meerwasser aus, in welchem die untersuchten Tiere leben; es gefriert ebenfalls bei — 2·3°.

Gehen wir zu den im Meer lebenden Wirbeltieren über, so finden wir nach Bottazzi die folgenden Gefrierpunktserniedrigungen:

Selachier: Torpedo marmorata, Blut aus der art. branchialis $\Delta = 2{\cdot}26°$
Mustelus vulgaris, Blut aus der art. branchialis $= 2{\cdot}36°$
Trygon violacea, Blut aus dem truncus aortae $= 2{\cdot}44°$
Teleostier: Charax puntazzo, Serum aus dem Blut der art. branchialis $= 1{\cdot}04°$
Cerna gigas, Serum aus dem Blut der art. branchialis $= 1{\cdot}035°$
Crenilabrus pavo $\Delta = 0{\cdot}74°$ bis $0{\cdot}76°$
Box salpa $= 0{\cdot}82$ „ $0{\cdot}88°$
Reptilien: Thalassochelys caretta, Serum aus dem Herzblut $= 0{\cdot}61°$

[1]) Overton, Pflügers Arch. **92**, 235 (1902).
[2]) Archives ital. de biologie **28**, 61 (1897).

Die Gewebe der Selachier werden also wie die der Wirbellosen von einer Flüssigkeit bespült, welche denselben osmotischen Druck hat, wie das Meerwasser, in dem sie leben. Das Blut der Teleostier ist aber nur noch ein Halb oder ein Drittel so konzentriert, und bei den Reptilien gelangen wir zu demselben Druckwert, den wir bei den Säugetieren gefunden haben. Von den niederen Meerestieren aufwärts bis zu den Reptilien entsteht also allmählich eine osmotische Druckdifferenz zwischen äusserer und innerer Flüssigkeit, zwischen dem Milieu intérieur, wie Claude Bernard[1]) das Medium benannt hat, in dem die Gewebselemente leben, und dem Milieu extérieur, in dem der ganze Organismus sich aufhält.

Osmoregulation.

Die vollständige Übereinstimmung in den Gesamtkonzentrationen dieser beiden Medien bei den Wirbellosen und den Selachiern lässt leicht den Gedanken aufkommen, dass hier, bei diesen niederen Tierformen, noch gar nicht das zur Ausbildung gelangt ist, was die Entwicklungshöhe der Wirbeltiere bestimmt, nämlich die mehr oder minder ausgesprochene Unabhängigkeit von den wechselnden Einflüssen der Umgebung, die Fähigkeit, die Wirkungen der Veränderungen in der Aussenwelt zu kompensieren und sich im Gleichgewicht zu halten. Die Bedeutung einer solchen Anpassungsfähigkeit erkennen wir bei der Beobachtung des Stoffwechsels in seiner Abhängigkeit von der Temperatur: die niederen Tiere sind hilflos den Schwankungen derselben preisgegeben, ihr Leben erlischt fast ganz in der Kälte, sie verzehren und erschöpfen sich durch die Intensität ihres Stoffwechsels in der Hitze, während der differenzierte Organismus mit Hilfe seiner temperaturregulierenden Einrichtungen allen Situationen, welche Wärmeeinflüsse schaffen, gerecht zu werden vermag. Die Vorteile, welche der Besitz entsprechender osmoregulatorischer Einrichtungen für den Haushalt der Organismen bieten könnte, wollen wir vorerst einmal unerörtert lassen; Tatsache ist jedenfalls, dass die niederen Meerestiere wirklich, so wie man nach der Identität der Gefrierpunkte von Aussen- und Innenmedien vermuten konnte, in osmotischer Hinsicht ein Spielball ihrer Umgebungsbedingungen sind. Man kann sich leicht davon überzeugen, wenn man etwa künstlich durch Eindampfen oder durch Verdünnen den osmotischen Druck des Meerwassers verändert und Wirbellose oder Selachier in die neuen Medien bringt; die Konzentration ihrer Säfte stellt sich alsbald auf deren Werte ein[2]), wie die folgende Tabelle für Maja verrucosa zeigt:

[1]) Claude Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie, 2. Aufl., 1, 112 ff.

[2]) Fredericq, Archives de biologie **20**, 709 (1904). Henri und Lalou, Compt. rend. de l'Acad. des sc. **137**, 721 (1903).

Meerwasser		Körperflüssigkeit
normal	$\Delta = 2{\cdot}3^0$	
konzentriert	$= 2{\cdot}98^0$	$\Delta = 2{\cdot}9^0$
„	$= 2{\cdot}96^0$	$= 2{\cdot}94^0$
verdünnt	$= 1{\cdot}38^0$	$= 1{\cdot}4^0$

Dass diese Schwankungen in der Zusammensetzung des Milieu intérieur aber nicht bloss als Kunstprodukte vorkommen, das beweist die Tatsache, dass, wenn eine natürliche Variation im Druck des Meerwassers vorkommt, auch dieser die niederen Tiere sich anpassen müssen; so untersuchte Bottazzi die Tiere im Meer in der Nähe von Neapel, Rodier[1]) in Arcachon; dort gefrieren Wasser und Säfte der Organismen gleichmässig bei ca. $-2{\cdot}3^0$, hier gleichmässig bei ca. $-1{\cdot}89^0$[2]).

Man mag nun allerdings sagen, dass osmoregulatorische Einrichtungen vielfach für die Meerestiere, namentlich etwa für die festsitzenden, gar keine Notwendigkeit sind, weil der osmotische Druck ihres Mediums selbst oft fast gar nicht variiert. Anders wäre es nur für bewegliche Tiere, welche in den verschiedensten Gewässern umherschweifen, deren Zusammensetzung differiert. Hier könnte man höchstens noch weiter fragen, ob der Wechsel im osmotischen Druck ihrer Säfte, dem sie sich mangels regulierender Vorrichtungen durch ihre Lebensweise aussetzen, überhaupt mit Unzuträglichkeiten für ihren Lebensprozess verknüpft ist. Jedenfalls ist zu konstatieren, worauf ich später noch genauer zu sprechen komme, dass mit dem Wechsel Schrumpfungen und Quellungen der ganzen Leibessubstanz verknüpft sind[3]), welche für die Vorgänge innerhalb der Zellen unmöglich ganz gleichgültig sind. Tatsache ist ja auch, dass mit der Erlangung einer gewissen Entwicklungsstufe die Emanzipierung vom osmotischen Druck des Mediums wirklich beginnt; der osmotische Druck des Teleostierblutes differiert ja, wie wir sahen, dauernd von dem des Meerwassers. Und gerade in bezug auf die phylogenetische Betrachtung dieser Erscheinungen ist es interessant, zu konstatieren, dass die erworbenen Vorrichtungen bei den Teleostiern jedenfalls noch nicht vollkommen genug sind, um die Tiere ganz und gar vom osmotischen Druck ihres

Phylogenie der Osmoregulation. Poikilosmotische und Homoiosmotische.

[1]) Travaux des laboratoires d'Archachon 1899, 103.

[2]) Siehe auch: Fredericq, Bull. de l'Acad. Royale de Belgique **4**, 209 (1882), Quinton, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **51**, 197 (1899) und Compt. rend. de l'Acad. des sc. **131**, 952 (1900).

[3]) Siehe: Quinton, Compt. rend. de l'Acad. des sc. **131**, 952 (1900). Henri und Lalou, ebenda **137**, 721 (1903).

Mediums unabhängig zu machen; denn bei Gadus morrhua findet man je nach dem Fangort Gefrierpunkte des Blutes zwischen — 0·644 und — 0·811°, und das Blut vom Aal enthält bei Süsswasseraufenthalt 0·66%, bei Aufenthalt im Meerwasser 0·92% Kochsalz[1]). Die osmoregulatorischen Einrichtungen werden also wohl gerade so allmählich erworben, wie die thermoregulatorischen, und wenn auch noch keine genaueren Untersuchungen darüber vorliegen, so ist doch zu erwarten, dass noch höher als die Fische organisierte Meerwasserbewohner sich auch durch noch grössere Konstanz ihrer osmotischen Konzentration auszeichnen werden. Das vollkommene Analogon zur „Eigenwärme" scheint also der „Eigendruck" zu sein; ich habe deshalb den bekannten Bezeichnungen Homoiotherme und Poikilotherme die Namen „homoiosmotische" und „poikilosmotische" Tiere zur Seite gestellt.

Die interessante Frage nach der Art und dem Sitz der osmoregulatorischen Apparate soll erst später erörtert werden. Daneben erhebt sich aber im Hinblick auf die oben gegebenen Daten vom osmotischen Druck in den verschiedenen Klassen der Meerestiere auch noch die andere Frage, warum der Druck im Verlauf der Entwicklung gegen 8 Atmosphären hin abwärts tendiert. Die entsprechende Frage, warum die Temperatur des Körpers gegen den Wert von 37—40° aufwärts tendiert, ist einigermassen zu beantworten: diese Temperatur ist so ziemlich die höchste, welche normales Protoplasma annehmen kann; denn bei 45° gerinnen meistens bereits einige Eiweisskörper; eine möglichst hohe Temperatur ist aber deshalb von Vorteil, weil die Geschwindigkeit der chemischen Reaktionen mit der Temperatur steigt (s. Kap. 13), also die Anpassungsfähigkeit des Organismus an irgendwelche Änderungen in der Umgebung durch Änderungen im Stoffwechsel bei der höchstmöglichen Temperatur maximal ist. Der analoge Druckwert von etwa 8 Atmosphären ist vorderhand nicht zu erklären. Aber man geht wohl nicht fehl, wenn man ihn darauf zurückzuführen versucht, dass einige überaus wichtige Funktionen des tierischen Organismus auf Beziehungen zwischen den Protoplasmakolloiden und den Salzen beruhen (s. Kap. 8), dass bei diesen Beziehungen die Salzkonzentration eine grosse Rolle spielt, und dass Salze wohl meist einen Hauptbestandteil der osmotisch wirksamen Bestandteile der Säfte ausmachen.

Gerade in dieser Hinsicht ist es interessant, auch noch die osmotischen Verhältnisse bei den Säften der Süsswassertiere zu betrachten.

[1]) Dekhuizen, Arch. néerland. **10**, 121 (1905). Quinton, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **57**, 470 (1904).

Der Gefrierpunkt des Blutes bei den Süsswassertieren.

Hier zeigt sich nämlich, dass, während das Aussenmedium, das Süsswasser, schon bei — 0·02 bis — 0·04° zu gefrieren pflegt, das Blut stets erst bei einer erheblich niedrigern Temperatur gefriert. Die folgende Tabelle[1]) enthält einige Daten:

Wirbellose:	Astacus fluviatilis	Δ = 0·80°
Teleostier:	Anguilla vulgaris	= 0·58—0·69°
	Barbus fluviatilis	= 0·475—0·558°
	Leuciscus dobula	= 0·45°
	Perca fluviatilis, Cyprinus carpio, Tinca vulgaris, Esox lucius	= 0·512°
Amphibien:	Rana esculenta	= 0·465°
	Salamandra maculata	= 0·479°
Reptilien:	Emys europaea	= 0·474°

In allen diesen Tieren müssen bestimmt osmoregulatorische Vorrichtungen enthalten sein, welche das beträchliche Druckgefälle zwischen Milieu intérieur und Milieu extérieur, das hier die entgegengesetzte Richtung hat, als bei den Meerestieren, aufrecht erhalten. Merkwürdigerweise finden wir einen hohen Grad der Ausbildung dieser osmotischen Funktionen auch schon bei dem wirbellosen Krebs; von ihm ist auch bekannt (Fredericq), dass als osmotisch wirksame Substanz in erster Linie das Kochsalz fungiert. Der Bedarf an bestimmten Salzen (Kap. 8 und 9) zwingt also offenbar die Süsswassertiere wegen der Salzarmut ihres Mediums schon phylogenetisch frühzeitig, sich mit Vorrichtungen zu versehen, welche die Stapelung gelöster Stoffe in den Säften ermöglichen. Diese Notwendigkeit komplizierter Einrichtungen einerseits, der Salzmangel andererseits mögen daher wohl ein Grund dafür sein, dass die Süsswasserfauna relativ wenige Arten und namentlich relativ wenige grössere Formen Wirbelloser enthält.

Der Gefrierpunkt der Säfte bei den Pflanzen.

Wenden wir uns nun schliesslich den Pflanzen zu, so scheinen da, ähnlich wie bei den niederen Meerestieren, die kosmischen Einflüsse die molekulare Zusammensetzung der Gewebssäfte weitgehend zu beherrschen und deren osmotischen Druck innerhalb weiter Grenzen zu variieren, so dass die Pflanzen nicht weniger, als die meisten wirbellosen Tiere auch in osmotischer Hinsicht den Typus einer „vie inconstante“ nach der Ausdrucksweise Claude Bernards darstellen.

---

[1]) Nach: Fredericq, Archivs de biologie **20,** 709 (1904) u. Bull. de l'Acad. Royale de Belgique 1901, 68. Höber, Pflügers Archiv **102,** 199 (1904). Dekhuizen, Archives néerland. **10,** 121 (1905).

Ausgepresste Pflanzensäfte üben nach de Vries[1]) einen mittleren Druck von 5—7 Atmosphären aus, aber je nachdem die Pflanzen warm oder kühl, trocken oder im Regen, im Licht oder im Dunkeln gestanden haben, findet man auch Drucke von 9 und von $3^1/_2$ Atmosphären. Also in gewissem Sinne verhalten sich die pflanzlichen Säfte zwar wohl wie das menschliche Blut, das ebenfalls Schwankungen des osmotischen Druckes zeigt, die von den Ernährungsbedingungen abhängig sind. Aber während hier nur unter besonders ungünstigen Bedingungen die Mechanismen zur Konstanterhaltung des Druckes unzulänglich werden, und auch dann nur in schwachem Masse, machen sich dort die äusseren Einflüsse erheblich geltend. —

Der osmotische Druck der organischen Flüssigkeiten ist im allgemeinen durch zweierlei bestimmt, einerseits durch deren Beziehungen zur Aussenwelt, durch Stoffaufnahme von aussen und Stoffabgabe nach aussen, — den Ausdruck dieser Beziehungen sehen wir in den Variationen im osmotischen Druck des Blutes bei Variationen der Ernährung — andererseits durch die Beziehungen zu den lebenden Zellen, die sie umspülen — diese äussern sich z. B. in der Eindickung des Blutes, wenn es durch einen arbeitenden Muskel oder durch eine sezernierende Drüse fliesst (Claude Bernard). Untersuchen wir die Unterlagen für diese Beziehungen etwas genauer! Denken wir uns einen vollkommenen Ruhezustand aller Organe, in dem weder Stoffwechsel der Zellen, noch Stoffaufnahme oder Stoffabgabe statt hat; dann sind und bleiben die molekularen Gesamtkonzentrationen und die einzelnen Partialkonzentrationen aller Gewebsflüssigkeiten einander völlig gleich. Sobald jetzt in irgend einem Organ der Stoffwechsel einsetzt, der in der Aufnahme gewisser gelöster Verbindungen aus der Organlymphe und in Abgabe anderer Verbindungen an sie besteht, dann ist die Konstanz der Zusammensetzung aufgehoben; denn es gibt nun ein Organ im Körper, in dessen Lymphe ein anderer osmotischer Druck oder wenigstens andere Partialdrucke bestehen als im übrigen Körper, und je intensiver dieses eine Organ arbeitet, umso grösser wird die Differenz; und kann sie nicht irgendwie behoben werden, fortwährend bei ihrem ersten Entstehen oder von Zeit zu Zeit, so gerät das Organ schliesslich unter abnorme Lebensbedingungen und geht zugrunde.

Für den Ausgleich der osmotischen Differenzen, die auf solche Weise oder ähnlich, z. B. durch Resorption von Nahrung durch gewisse

[1]) Pringsheims Jahrbücher **14**, 427 (1884). Ferner: Pantanelli, ebenda **40**, 303 (1904).

Organsysteme, entstehen, kommen nun eine Reihe von Momenten in Betracht.

Diffusion. Bringt man einen Behälter, in dem sich ein Gas befindet, mit einem anderen leeren Behälter in Kommunikation, so breitet sich bekanntlich das Gas rasch über die beiden Behälter gleichmässig aus, und umso rascher, je konzentrierter das Gas, also je grösser sein Druck ist. Befindet sich in beiden Behältern Gas, nur in dem einen unter grösserem Druck als im anderen, so findet nach Herstellung der Verbindung zwischen den beiden Behältern durch Gasbewegung von Orten höheren Druckes zu Orten niederen Druckes Druckausgleich statt. Da nun, wie wir früher sahen, Gasdruck und osmotischer Druck vollkommen analoge Erscheinungen sind, so verhalten sich beim Vorkommen von osmotischen Druckdifferenzen die gelösten Stoffe auch genau so wie die Gase; sie bewegen sich ebenfalls von Orten grösserer Konzentration zu Orten geringerer Konzentration, mit einer Geschwindigkeit, die von der Konzentrationsdifferenz oder dem Konzentrationsgefälle abhängig ist, und so lange, bis überall in der Lösung die gleiche Konzentration vorhanden ist. Aber der Ausgleich der osmotischen Drucke durch diesen Vorgang der „Diffusion“ findet ungleich langsamer statt als der Ausgleich der Gasdruckdifferenzen, weil, wie man annimmt, die Reibung der gelösten Moleküle an den Molekülen des Lösungsmittels deren Ausbreitung ganz erheblich verzögert. Diese Reibung ist verschieden gross, je nach Art von gelöstem Stoff und Lösungsmittel, und von ihrem Wert ist die Geschwindigkeit der Diffusion für jeden Stoff in jedem Lösungsmittel abhängig. Nach A. Fick gilt für den Diffusionsvorgang die Gleichung:

$$dm = kq\frac{dc}{ds}\,dt;$$

darin bedeutet dm die diffundierte Menge, q den Diffusionsquerschnitt, $\frac{dc}{ds}$ die Änderung der Konzentration auf dem Diffusionsweg, also das Diffusionsgefälle, dt die Zeit und k eine für die Diffusionsgeschwindigkeit jeder Substanz charakteristische und die ihr sich bietenden Reibungswiderstände bemessende Konstante, die Diffusionskonstante. Deren Sinn ergibt sich, wenn man $q.\frac{dc}{ds}$ und dt gleich eins setzt; sie ist dann diejenige Stoffmenge, welche in einer Sekunde einen Zylinder von 1 qcm Querschnitt und 1 cm Länge beim Konzentrationsgefälle 1 auf dieser Strecke passiert. Stoffe von niedrigem Molekulargewicht pflegen eine grosse, solche mit hohem Gewicht eine kleine Konstante zu haben, so wie es die folgende Tabelle in einigen Beispielen zeigt:

Substanz	Mol.-Gew.	$K = \frac{\text{qcm}}{\text{sec}} \cdot 10^7$	Beobachter
Harnstoff	60	93·8	Scheffer[1])
Chloralhydrat	165	63·7	„
Mannit	182	44·0	„
Rohrzucker	342	39·9	Graham-Stefan[2])
Gummi	ca. 1800	15·0	„
Gerbsäure	2600—3700	11·7	„

Entstehen osmotischer Druckdifferenzen durch Diffusion.

Grenzen statt zweier Lösungen von verschiedener Konzentration zwei Lösungen verschiedener Stoffe im selben Lösungsmittel aneinander, so diffundieren die gelösten Stoffe gegeneinander mit Geschwindigkeiten, die, wenn keine chemischen Reaktionen zwischen den Stoffen vor sich gehen, ziemlich genau den normalen Diffusionsgeschwindigkeiten entsprechen; nicht vollständig genau, weil eine Lösung einem neuen hereindiffundierenden Stoff einen etwas anderen Reibungswiderstand entgegensetzt, als es das reine Lösungsmittel tut. Haben die beiden Lösungen ursprünglich, wenn man sie neben- oder übereinander schichtet, den gleichen osmotischen Druck, so kann diese Gleichheit während der Diffusion der in ihnen gelösten Stoffe gegeneinander dann nicht aufrecht erhalten bleiben, wenn die Diffusionsgeschwindigkeiten verschieden gross sind. Man kann sich das am besten an dem analogen Verhalten zweier Gase klar machen. Füllt man den porösen Tonzylinder A (Fig. 6) samt dem abwärts in die Flüssigkeit B reichenden Steigrohr C von D aus mit Wasserstoff und schliesst nach der Füllung bei D ab, so steigt die Flüssigkeit sofort in dem Steigrohr nach A empor, weil der Wasserstoff wegen seines kleineren Molekulargewichtes schneller durch die Poren des Tonzylinders herausdiffundiert als atmosphärische Luft hinein, und demnach eine Druckverminderung in dem Zylinder zustande kommt, die zu einem Ansaugen der Flüssigkeit führt. Hier haben wir zwei Gase unter dem gleichen Druck der Atmosphäre nebeneinander, geschieden durch eine poröse Membran von Ton. Trennt man nun in

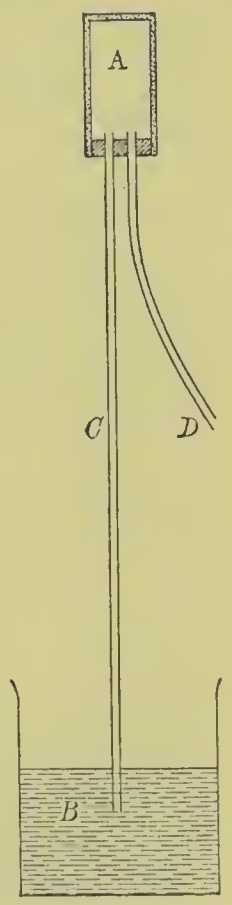


Fig. 6.

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **15,** 788 (1882). **16,** 1903 (1883). Zeitschr. f. physik. Chemie **2,** 390 (1888).

[2]) Graham, Philosoph. Transact. **151,** 183 (1861), Stefan, Wiener Akad. Ber. **70,** II, 161 (1897).

ähnlicher Weise durch eine tierische Membran zwei Lösungen voneinander, deren gelöste Stoffe zunächst auf beide Seiten der Membran den gleichen osmotischen Druck ausüben, deren Diffusionsgeschwindigkeit aber verschieden gross ist, nimmt man dazu etwa Lösungen von Kochsalz und Magnesiumsulfat, so sieht man, wie allmählich der Druck der Kochsalzlösung auf Kosten des Druckes der Sulfatlösung abnimmt, weil in der Zeiteinheit mehr Moleküle des diffusiblen Kochsalzes die Membran in der einen Richtung passieren, als Sulfatmoleküle in der entgegengesetzten; es können so unter Umständen Differenzen im osmotischen Totaldruck freiwillig zustande kommen, die mehrere Atmosphären betragen (Höber[1]). Es wäre also verkehrt, wollte man in jedem in einem Organismus sich ausbildenden Druckgefälle stets ohne weiteres den Ausdruck einer Konzentrationsarbeit oder einer chemischen Aktion sehen, die von lebenden Zellen herrührt. Ich werde später hierauf zurückkommen.

Bedeutung der Konzentrationsgefälle für den Organismus.

In den meisten Fällen ist die Entstehung der Gefälle im Organismus allerdings an den Stoffwechsel der Zellen geknüpft, und ihre Existenz geradezu ein Zeichen für das Leben derselben. Denn durch den Stoffwechsel werden fortwährend der Umgebung der Zellen Stoffe entnommen und in das Protoplasma einverleibt, und so ein Konzentrationsgefälle für diese Stoffe von anderen Orten der Gewebsflüssigkeit nach dem in der unmittelbaren Umgebung des Protoplasmas hin etabliert; und fortwährend werden aus dem Chemismus der Zelle herrührende Zerfallsprodukte ausgeschieden und dadurch ein entgegengerichtetes Gefälle hergestellt. Und solange die Zelle noch tätig ist, kommt es nicht zu einem völligen Konzentrationsausgleich; Gleichgewicht, Gleichheit der Verteilung und der osmotischen Drucke bedeutet Tod. Darum findet sich im Organismus sogar eine Reihe von Vorkehrungen, um eventuell die Gefälle nicht nur zu erhalten, sondern um sie möglichst steil zu erhalten; denn umso grösser ist die Arbeitsfähigkeit der Zellen (s. Kap. 13), wie die Arbeitsfähigkeit eines Wasserfalls von seinem Gefälle bestimmt wird. Darum einerseits die Stapelung von Stoffen innerhalb der Protoplasten, aber in osmotisch unwirksamer, schwer diffusibler kolloider oder unlöslicher Form, doch so, dass die Umwandlung in eine diffusible Form leicht möglich ist, durch deren Ausbreitung osmotische Arbeit geleistet werden kann — dahin gehört die Stapelung löslicher Kohlehydrate als gelöste und ungelöste Stärke oder in Glukosiden, die Bildung von Eiweissniederschlägen oder Eiweisskristallen —, andererseits die Beschleunigung der

[1]) Pflügers Arch. **74**, 225 (1899).

so überaus langsamen Diffusionsvorgänge, die viel zu viel Zeit in Anspruch nähmen, sollte durch sie allein der Transport von notwendigen Stoffen an den Ort des Verbrauchs oder von schädlichen an indifferente Stellen besorgt werden; sie werden darum unterstützt durch Strömungen, die innerhalb der Gewebe infolge von mechanischen Bewegungen, von Protoplasmabewegungen, von Temperaturunterschieden zustande kommen. —

Wir sahen die Zellen den osmotischen Druck der sie umspülenden Flüssigkeit durch ihren Stoffwechsel beeinflussen; fortwährend ändert sich ihre Umgebung, weil sie selbst ihre Zusammensetzung abändern. Deshalb muss auch der osmotische Druck, welchen gelöste Substanzen in ihrem Inneren ausüben, fortwährend wechseln oder wenigstens wechseln können, wenn das Verhältnis von Molekülaufnahme und -abgabe nicht zeitlebens konstant, sondern Variationen unterworfen ist. Das sind natürlich vorläufig blosse Vermutungen; Bestimmtes liesse sich erst sagen, nachdem der osmotische Druck der Zellen wirklich gemessen ist.

Man könnte einen Augenblick zweifeln, ob man denn eigentlich berechtigt ist, von einem osmotischen Druck der Zellen so ohne weiteres zu sprechen. Aber das Protoplasma ist ja sicherlich eine Flüssigkeit; Beweise dafür sind unter anderem, dass viele abgetrennte Zellteile Tropfen bilden, dass suspendierte Partikel in ihm strömen, dass andere Flüssigkeiten sich in ihm zu runden Tröpfchen abkugeln[1]); also wird man das Protoplasma auch als Lösung auffassen und von seinem osmotischen Druck reden dürfen. Will man ihn messen, so ist die erste Frage: nach was für einer Methode? Man könnte an die Bestimmung des Gefrierpunktes denken und versuchen, sich die dafür nötige grosse Menge von Protoplasma durch Auspressen von Organen zu verschaffen, also sich etwas dem Buchnerschen Hefepressaft Analoges herzustellen. Aber abgesehen davon, dass mit der Zermalmung der Zellen, mit der Aufhebung der Strukturdifferenzen chemische Veränderungen einhergehen könnten — man denke an die Veränderungen, welche die Muskelsubstanz beim Zerreiben erleidet —, so würde ein Organpressaft häufig kein reines Protoplasma darstellen, sondern eine Mischung von Protoplasma und mehr oder weniger Blut oder Gewebsflüssigkeit. Man könnte weiter daran denken, den osmotischen Druck der Zellen in der Weise festzustellen, dass man die ganzen Organe gefrieren lässt, und dass man den Gefrierpunkt etwa thermoelektrisch mit einer einge-

Methoden der Messung des osmotischen Druckes der Zellen.

[1]) Siehe vor allem: Rhumbler, Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 1 und 2 (1902—1904). Ferner die Untersuchungen von Berthold, Bütschli, Jensen, Verworn. Siehe auch Kap. 13.

stochenen Thermonadel bestimmt. Aber gegen diese Methode lassen sich dieselben Einwände geltend machen, wie gegen die vorige. Man hätte es wiederum nicht bloss mit Protoplasma, sondern auch mit den extrazellulären Flüssigkeiten zu tun, und auch die Zerstörung der Struktur wäre damit leicht gegeben. Wenn man z. B. Blut mehrfach gefrieren lässt und wieder auftaut, so wird es allmählich lackfarben, die Zellen, die beim Auftauen der Eisstückchen mit dem reinen Schmelzwasser in Berührung kommen, gehen aus Ursachen, von denen später noch die Rede sein wird, zugrunde, sie lösen sich auf. Endlich haften an dieser Methode aber noch besondere Fehler, die gerade mit der Existenz der normalen Struktur, mit der Existenz vieler kleiner, gegenseitig abgeschlossener Flüssigkeitsräume, aus denen ein Organ sich zusammensetzt, verknüpft sind. Erstens ist es nämlich schwierig, den Gefrierpunkt von Lösungen, die in kapillare Räume eingeschlossen sind, genau zu bestimmen; Sabbatani[1]), der Messungen des osmotischen Druckes mit der Gefriermethode an ganzen Organen ausgeführt hat, findet Schwankungen in den Δ-Werten von 4 — 5 Zentigraden, die sicherlich zum Teil davon abhängig sind. Solche Schwankungen bedeuten aber immerhin Fehler von über $^1/_2$ Atmosphäre, die nicht in jedem Fall zu vernachlässigen sind. Zweitens spielt bei der Erstarrung das Kaliber der Kapillaren eine Rolle, insofern als je nach dessen Dimension das Gefrieren leichter oder schwerer eintritt. Bei der Verschiedenheit der Grösse der mit Flüssigkeit gefüllten Räume in einem Organ würde man daher nie sicher sein, was eigentlich gefriert, ob die Flüssigkeit in den kapillaren Räumen der Zellen oder bloss die Flüssigkeit in den Interzellularräumen. Aus diesen verschiedenen Gründen ist auch die zweite Methode für die Druckbestimmung nicht einwandsfrei. Dennoch verlohnt es sich, sie etwas eingehender zu behandeln. Die Ursachen ihrer Unbrauchbarkeit für unseren speziellen Zweck sind nämlich gleichzeitig die Ursachen für einige interessante Phänomene an Organismen, die für deren biologisches Verhalten von Bedeutung sind, und die allein unter Berücksichtigung der physikalisch-chemischen Erscheinungen begreiflich werden. Bevor ich darum zur Erörterung der schliesslich brauchbaren Methoden für die Messung des osmotischen Zelldruckes übergehe, will ich die Besprechung dieser Phänomene einschalten.

Unterkühlungen von Geweben.

Wenn man Froschmuskeln oder sonst irgendwelche Muskulatur langsam abkühlt, so kann man leicht auf Temperaturen von —10° und

[1]) Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1902.

tiefer, selbst eventuell auf — 18° kommen, ohne dass die Muskeln gefrieren; erst wenn man eine gewisse variable Temperaturgrenze überschritten hat, erst dann tritt plötzlich die Erstarrung ein, und die Temperatur steigt zum Gefrierpunkt des Organs, der wenige Zehntelgrade unter 0° gelegen ist, an. Es tritt also eine Unterkühlung auf, wie sie auch fast jedesmal beim Gefrieren wässeriger Lösungen im Beckmannschen Apparat zur Beobachtung kommt; nur ist die Unterkühlung hier bei den Muskeln sehr viel stärker (Kodis)[1]). Etwas Ähnliches beobachtet man bei allen vielzelligen Gebilden, man beobachtet es an beliebigen herausgeschnittenen Organen ebenso gut wie an der Muskulatur (Sabbatani)[2]), man beobachtet es auch an ganzen Organismen, wie z. B. den Insekten (Bachmetjew)[3]) oder den Pflanzen. Wie weit Pflanzenteile z. B. sich unterkühlen, ehe sie gefrieren, das zeigt die folgende Tabelle nach Versuchen von Müller-Thurgau[4]):

	Unterkühlungspunkt	Gefrierpunkt
Kartoffelknolle	— 2·8° bis — 5·6°	— 1·0° bis — 1·6°
Apfel und Birne	— 2·1 „ — 5·2	— 1·4 „ — 1·9
Weintraube	— 6·8 „ — 7·8	— 3·1°
Laubblätter von Phaseolus vulgaris	— 5·3 „ — 6·3	— 0·8 bis — 1·1

Es fragt sich, wie diese starken Unterkühlungen zustande kommen. Da sie nicht wesensverschieden sind von den bekannten schwachen Unterkühlungen bei Lösungen, so wollen wir deren Entstehen zuerst erörtern.

Unterkühlungen von Lösungen.

Die Unterkühlungen gehören ganz allgemein in das Gebiet der „Überschreitungserscheinungen.“ Überschritten, resp. unterschritten wird bei diesen Erscheinungen diejenige Temperatur, bei welcher gewöhnlich ein Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Aggregatzuständen oder Phasen eines Körpers besteht. Kühlt man z. B. Wasser unter die Temperatur von 0° ab, ohne dass man es zur Ausscheidung von Eis kommen lässt, so überschreitet man die Temperatur, in der die flüssige und die feste Phase des Wassers für gewöhnlich im Gleichgewicht sind, man erhält eine Unterkühlung. Oder kühlt man eine erwärmte 33%ige Lösung von Kaliumnitrat bis auf + 15° ab, so überschreitet

[1]) Zentralbl. f. Physiol. **12**, 593 (1898).

[2]) Journ. de physiol. et de pathol. génér. 1902.

[3]) Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie **66**, 521 (1899); **67**, 529 (1900). Experim. entomol. Studien **1** (1901).

[4]) Landwirtschaftl. Jahrbücher **15**, 490 (1886).

man die Temperatur, bei der die 33%ige Lösung mit der festen Phase von Kaliumnitrat im Gleichgewicht ist, und erhält, da bei 15° mit der festen Phase eine nur 26%ige Lösung im Gleichgewicht ist, eine Übersättigung. Man kann den Gleichgewichtspunkt nicht beliebig weit überschreiten, sondern geht man vom Überschreitungspunkt an über ein gewisses Temperaturintervall hinaus, so bildet sich auf jeden Fall die zweite Phase; man gelangt dann also in ein neues Temperaturgebiet, in dem der Zustand der unterkühlten, übersättigten oder überhitzten Phase labil ist. Den der Labilität vorausgehenden Zustand bezeichnet Ostwald[1]) als den metastabilen. Man kann den metastabilen Zustand jederzeit in den stabilen überführen, wenn man eine Spur der zweiten Phase mit der vorhandenen in Berührung bringt. Wenn man z. B. eine Spur[2]) festes Kaliumnitrat in die übersättigte Lösung von 15° hineinwirft, so fällt Salz aus, bis der stabile Zustand erreicht ist, bis also die Lösung bloss noch 26%ig ist; oder wenn man ein Kriställchen Eis in unterkühltes Wasser fallen lässt, so gefriert das Wasser, und zwar so lange, bis die frei werdende latente Schmelzwärme die Temperatur des unterkühlten Wassers auf 0° hinaufgetrieben hat; dann erst bleiben Eis und Wasser nebeneinander in Ruhe; denn erst jetzt ist ein stabiler Zustand, ein Gleichgewichtszustand erreicht. Man erhält also nach der „Impfung" eine umso reichlichere Eisausscheidung, je tiefer die Unterkühlung war, weil bei starker Unterkühlung erst grössere Mengen Eis die zur Erwärmung auf 0° notwendige Schmelzwärme zu liefern vermögen. Diese Verhältnisse sind bemerkenswert, weil ihrethalben bestimmte Anforderungen an die Ausführung von Gefrierpunktsbestimmungen von Lösungen zu stellen sind, die schon einmal (S. 22) kurz erwähnt wurden. Nämlich, wenn es bei Lösungen infolge einer starken Unterkühlung zu reichlicher Ausscheidung von Eis kommt, so bedeutet das gleichzeitig eine starke Konzentrierung der Lösung, da ja reines Lösungsmittel ausfriert, und wenn schliesslich die Eisbildung zum Stillstand kommt, dann geschieht es nicht bei derjenigen Temperatur, bei welcher die unveränderte Lösung mit Eis im Gleichgewicht sein würde, sondern bei einer niedrigeren, die dem während des Erstarrens höher gewordenen Konzentrationsgrad der Lösung entspricht. Wird beispielsweise eine 1%ige Kochsalzlösung, deren Gefrierpunkt eigentlich bei — 0·6° liegt, um 10° unterkühlt, gibt also jeder

Einfluss der Unterkühlung auf die Gefriertemperatur.

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie 22, 302 (1897).

[2]) Über die Begrenztheit der Grössenordnung der „Keime", mit denen man eine wirksame „Impfung" der übersättigten Lösungen erzielen kann, siehe Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie 22, 289 (1897).

Kubikzentimeter 10 Kalorien ab, so muss von jedem Kubikzentimeter $^1/_8$ sich in Eis verwandeln, um die Unterkühlung, die Kalorienabgabe rückgängig zu machen, da die Schmelzwärme des Eises 80 Kalorien beträgt; die Lösung wird also auf $^7/_8$ konzentriert, aus einer 1%igen wird eine 1·143%ige mit einem entsprechend niedrigeren Gefrierpunkt. Man soll deswegen, wenn man mit Hilfe der Gefriermethode den osmotischen Druck messen will, Unterkühlungen vermeiden und darum einerseits das Gefriergemisch, in das der Gefrierzylinder eingestellt wird, bei einer Temperatur halten, welche nur wenige Zehntelgrade unter dem Gefrierpunkt der zu messenden Lösung liegt, andererseits womöglich die Unterkühlung durch Impfen mit einem kleinen Eiskristall aufheben. Andernfalls findet man zu hohe Werte für den osmotischen Druck. Das ist z. B. der Fall, wenn man, wie das vorher besprochen wurde, den osmotischen Druck ganzer Organe mit Hilfe der Gefriermethode bestimmen will. Die starken Unterkühlungen, die dort vorkommen, führen zu beträchtlicher Eisabscheidung, zu beträchtlicher Konzentrierung der Organlösungen, also zu zu hohen osmotischen Druckwerten.

Durch weitgehendes Abkühlen einer Lösung gelangt man nun, wie gesagt, vom metastabilen zum labilen Zustand der Phase, aus welcher sich auch ohne Impfung die zweite Phase abscheidet. Die Grenze zwischen den beiden Zuständen ist nicht durch eine ganz bestimmte Temperatur fixiert, sondern sie ist verschieblich. Aus einer 25%igen Lösung von wasserfreiem Natriumsulfat kristallisiert z. B. das Salz bald bei — 10·4°, bald erst bei — 11·5° aus (de Coppet)[1]. Oder wenn wir hier einige von den Erfahrungen an organisierten Gebilden heranziehen, die vor allem zur ungünstigen Kritik über die Anwendbarkeit der Gefriermethode zur Untersuchung ihres osmotischen Druckes Anlass geben, so beobachtet man z. B., dass ein und derselbe Pflanzenteil einmal bei — 1°, ein anderes Mal bei — 3° gefriert, oder dass eine Schmetterlingsspezies (Vanessa atalanta) bald bei — 2·1°, bald erst bei — 12·9° zu gefrieren beginnt (Bachmetjew)[2] (siehe S. 45). — Es fragt sich, was für Gründe eigentlich für die Verschiebung der Grenze zwischen Labilität und Metastabilität massgebend sind. Halten wir zunächst daran fest, dass der Beginn des labilen Zustandes einer unterkühlten Lösung an ein ganz bestimmtes Verhältnis von Temperatur zu Konzentration geknüpft sein mag. Dann kann bei einer und derselben Lösung

[1] Bull. Soc. Chim. **17**, 146 (1872).

[2] Experiment. entomol. Unters. **1**, 92 (1901).

der labile Zustand dennoch wenigstens scheinbar bei wechselnden Temperaturen beginnen; erstens weil die Lösung sich nicht gleichmässig abkühlt, sondern einzelne Teile kälter sein können als diejenigen, deren Temperatur das Thermometer gerade angibt; zweitens, weil die Konzentration nicht überall in der Lösung die gleiche zu sein braucht, sondern weil es vorkommen kann, dass einmal an einer Stelle durch lokale Verdampfung die Konzentration so gesteigert wird, dass der labile Zustand erreicht wird, während in einem anderen Versuch die zufällige Verdampfung fehlt, so dass die gesamte Lösung diesmal noch weiter abgekühlt werden kann; drittens kann es passieren, dass die Konzentration an einer Stelle dadurch eine Zunahme erfährt, dass sich an einem suspendierten Partikel, einem hereingefallenen Staubkörnchen, durch Adsorption die Lösung verdichtet und in den labilen Zustand gerät[1]). Es bestehen also verschiedene Möglichkeiten, welche die Variationen, denen man, wie wir sahen, sowohl an künstlichen Lösungen wie an den in die Organismen eingeschlossenen Lösungen begegnet, erklären könnten. Nicht bloss möglicherweise, sondern ganz sicher spielen aber eine Rolle bei der Verschiebung der Grenze labil-metastabil als viertes und fünftes Moment die Grösse des Gefässes, in dem sich die Flüssigkeit befindet, und die Abkühlungsgeschwindigkeit. Was zuerst die letztere anlangt, so kann man feststellen, dass die Grenze für die Unterkühlung, an der die Trennung in zwei Phasen erfolgt, je nach der Schnelligkeit, mit welcher der Flüssigkeit Wärme entzogen wird, ganz verschieden tief gelegen ist; einerseits kommt es vor, dass, wenn man die Abkühlungsgeschwindigkeit fortgesetzt steigert, die Unterkühlung bis zu einem Maximum ansteigt und bei weiterer Steigerung der Geschwindigkeit sinkt, das ist z. B. beim *p*-Nitrotoluol der Fall; andererseits gibt es Flüssigkeiten, wie Benzol, bei denen die Steigerung der Abkühlungsgeschwindigkeit zu einem Minimum der Unterkühlung führt[2]). Eine Theorie über den Zusammenhang zwischen der Natur der Flüssigkeit und diesem Einfluss auf die Aggregatzustandsänderung fehlt bisher. Ich erwähne ihn aber, weil auch die Säfte mancher Tiere sich so verhalten, als bestänen sie aus Flüssigkeiten, wie das *p*-Nitrotoluol auf der einen, das Benzol auf der anderen Seite.

Unterkühlung und Abkühlungsgeschwindigkeit.

Bei den Imagines von Vanessa atalanta nimmt z. B. die Unterkühlung mit der Abkühlungsgeschwindigkeit zunächst ab, um bei weiterer Steigerung wieder zuzunehmen, bei denen von Aporia crataegi

[1]) Siehe über die verschiedenen Möglichkeiten: Ostwald, Lehrbuch d. allgem. Chemie **2**, 2, 769—777 (2. Aufl.).

[2]) Bachmetjew, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie **67**, 529 (1900).

nimmt sie dagegen umgekehrt zuerst zu und dann ab. Die folgenden Tabellen nach Versuchen von Bachmetjew verdeutlichen das Gesagte; in ihnen bedeutet Δ_1 die maximale Unterkühlungstemperatur, also den Beginn des Gefrierens, Δ den wirklichen Gefrierpunkt, $\Delta_1 - \Delta$ die Unterkühlung, V die Abkühlungsgeschwindigkeit, d. h. die Temperatursenkung pro Minute[1]):

Vanessa atalanta:

Vers-Nr.	Δ_1	Δ	$\Delta_1 - \Delta$	V
15	— 12·9°	— 0·9°	↑ 12·0°	0·2
16	— 8·1	— 0·8	7·3	0·35
17	— 8·5	— 1·1	7·4	0·38
18	— 6·9	— 1·2	5·7	1·2
19	— 1·7	— 1·3	0·4	1·4
20	— 2·1	— 1·3	↓ 0·8	1·8

Aporia crataegi:

Vers-Nr.	Δ_1	Δ	$\Delta_1 - \Delta$	V
53	— 6·8°	— 1·1°	5·7°	0·5°
54	— 6·9	— 0·8	6·1	0·6
55	— 8·0	— 0·8	7·2	0·8
56	— 9·2	— 1·4	↓ 7·8	0·9
57	— 8·7	— 0·9	↑ 7·8	1·0
58	— 7·9	— 0·9	7·0	1·1
59	— 6·2	— 0·7	5·5	1·1
60	— 2·4	— 1·4	1·0	1·4
61	— 2·0	— 1·4	0·6	1·5

Abgesehen von dem Gang der Unterkühlung demonstrieren übrigens gerade diese Tabellen gut an den schwankenden Δ-Werten, wie unsicher diese am ganzen Organismus geübte Gefriermethode den osmotischen Druck angibt.

Unterkühlung und Kapillarität.

Auch die Gefässgrösse spielt nun, wie gesagt, bestimmt eine Rolle bei dem Zustandekommen der Unterkühlung. Vor allem macht sich dies bei kleinen Gefässen, speziell bei kapillaren Räumen geltend, wie sie ja in Organismen ganz allgemein vorkommen. Filtrierpapier, das mit destilliertem Wasser vollgesogen ist, unterkühlt sich z. B. erst auf — 3 bis — 4°, um dann bei — 0·1° zu gefrieren (Müller-Thur-

[1]) Nach Bachmetjew existiert nicht bloss ein Maximum, resp. Minimum der Unterkühlung, sondern mehrere; es ist der Unterkühlungsgrad eine periodische Funktion der Abkühlungsgeschwindigkeit. Siehe Experim. entomol. Studien 1, 110 (1901).

gau)[1]); eine mit Wasser getränkte Tonkugel unterkühlt sich auf $-1{\cdot}2^0$ und gefriert bei $-0{\cdot}7^0$ (Bachmetjew)[2]); Wasser in einer Kapillare von 0·4 mm Durchmesser ist bei —7 bis -10^0 noch flüssig (Mousson)[3]). Unter diesen speziellen Oberflächenbedingungen kommen wir also zu denselben Graden der Unterkühlungen in den gewöhnlichen Flüssigkeiten und Lösungen, die uns bei den Organen und Organismen so sehr auffielen. Dazu gesellt sich aber ausserdem noch eine Erniedrigung des Gefrierpunktes gegenüber dem Gefrierpunkt beim Erstarren in nicht kapillaren Räumen. Wenigstens dieser zweite Vorgang lässt sich aus den Erscheinungen der Kapillarität ableiten. Taucht man nämlich eine Kapillare, deren Querschnitt den Radius r hat, in eine Flüssigkeit, welche den Kapillarwandungen adhäriert, so steigt die Flüssigkeit in der Kapillare bis zur Höhe h (Fig. 7), und wenn man die Oberflächenspannung der Flüssigkeit gegen die darüber befindliche Luft mit t, ihr spezifisches Gewicht mit s bezeichnet, so ist:

Gefrierpunkt und Kapillarität.

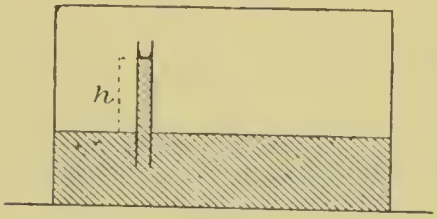


Fig. 7.

$$h = \frac{2t}{rs}.$$

Ist nun das aus Wasser und Luft bestehende System ganz gegen aussen abgeschlossen, so herrscht in ihm ein Gleichgewichtszustand; dann muss aber die Dampfspannung der Flüssigkeit über dem Niveau in der Kapillare geringer sein als über dem tiefer stehenden ebenen Niveau der übrigen Flüssigkeit, und zwar muss die Differenz gleich dem Druck einer Dampfsäule von der Höhe h sein. Bezeichnet man also die Dampfspannung über der Kapillare mit p_1, die über der übrigen Flüssigkeit mit p, so ist die Dampfspannungserniedrigung:

$$p - p_1 = hs_1 = \frac{2ts_1}{rs},$$

wenn s_1 das spezifische Gewicht des Dampfes bedeutet. Wir sahen aber früher (S. 20—21), dass Dampfdruckserniedrigung und Gefrierpunktserniedrigung konforme Grössen sind. — So ist es also wenigstens bis zu einem gewissen Grade verständlich, dass durch Einschluss in Kapillaren, deren Wandungen benetzt werden, das Gefrieren einer Flüssigkeit erschwert wird, wenn sich auch dieses Verständnis zunächst nur auf die Verlagerung des Gefrierpunkts abwärts, nicht auf die starken Unterkühlungen erstreckt.

[1]) Landwirtschaftl. Jahrb. **9**, 176 (1880).
[2]) Zeitschr. f. wissenschaftl. Zool. **66**, 584 (1899).
[3]) Pogg. Annal. **105**, 161 (1858).

Diese letzteren haben aber auf alle Fälle für die Biologie eine grosse Bedeutung. Denn da auch in den Organismen die Flüssigkeiten zumeist in kapillaren Räumen enthalten sind, so liegt in dieser Art der Verteilung allgemein ein grosser Schutz gegen das Gefrieren der Organe. Dazu kommt, dass, wenn wirklich einmal das Gefrieren eintritt, gewöhnlich nur die Interzellularflüssigkeiten oder die Inhalte der Blutgefässe, nicht die Organe und Organzellen erstarren. Der Grund dafür ist der, dass diese Saftkanäle bei Pflanzen und Tieren relativ grobkalibrige Röhren und Lücken darstellen, in denen das Gefrieren weniger verzögert wird, als in den feinsten Räumen, den Zellen. Wenn aber erst einmal die Zellen von einer aus den Interzellularflüssigkeiten entstandenen festen Eiskruste umhüllt sind, dann ist die Gefahr für sie selbst, zu erstarren, vermindert, da ihr Inhalt nur unter Volumenzunahme gefrieren könnte, also wegen des festen Einschlusses sofort bei Beginn der Erstarrung unter Druck geraten müsste, welcher bekanntlich den Gefrierpunkt herabsetzt. Es mag hinzukommen, dass zur Bildung der extrazellularen Eiskruste auch Wasser aus den Zellen selbst herangezogen wird; denn die Zellen schrumpfen [1]), und durch die damit verknüpfte Konzentrierung der gelösten Stoffe im Zellinnern wird der Gefrierpunkt noch mehr herabgedrückt.

Alle diese Tatsachen tragen übrigens noch mit dazu bei, um die Unzuverlässigkeit der Gefriermethode zur Ermittlung des osmotischen Druckes in Zellkomplexen zu demonstrieren.

Osmotischer Druck bei Mikroorganismen.

Eine viel diskutierte Frage können wir im Anschluss an das eben Gesagte noch erledigen. Man hat sich öfter darüber besonnen, warum die Bakterien selbst nach Einwirkung ganz extrem niedriger Temperaturen ihre Bewegungs-, Wachstums- und Fortpflanzungsfähigkeit behalten, und diese Resistenz auf einen besonders hohen, nach Hunderten oder gar Tausenden von Atmosphären zu zählenden osmotischen Druck bezogen, welcher die Bakterien bei ihrem „Zerstörungswerk unterstützen soll“ [2]). Es ist von vornherein auffallend, dass sich diese Resistenz bei allen möglichen Organismen findet, deren Körpergrösse minim ist. Die im Samen eingeschlossenen Embryonen von Gerste, Weizen, Kürbis können mehrere Stunden auf -250^0 abgekühlt werden, ohne ihre Keimkraft einzubüssen (Thiselton-Dyer) [3]). Diatomeen bleiben trotz

[1]) Molisch, Unters. über d. Erfrieren von Pflanzen (1897). Siehe auch: Matruchot u. Molliard, Revue générale de Botan. **14**, 477 (1902).

[2]) Nernst, Theoret. Chemie, 2. Aufl., 134 (1898). Ferner: d'Arsonval Compt. rend. de l'Acad. des sciences **133**, 84 (1901).

[3]) Proceed. of the Roy Soc. **65**, 361 (1899).

einer Abkühlung auf —200° lebendig (Pictet)[1]), die Sporen von Mucor mucedo werden durch —110° nicht getötet (Chodat)[2]). Dagegen die grösseren vegetativen Teile, durchgefrorene Tiere, Insekten, z. B. ertragen so niedere Temperaturen nicht, selbst wenn ihnen das Gefrieren an und für sich nichts schadet[3]). Dadurch wird der Gedanke nahe gelegt, dass die kleinen Organismen überhaupt nicht durchfrieren, sondern eben wegen ihrer winzigen Körpergrösse und nicht wegen eines besonders hohen osmotischen Druckes selbst bei —250° im unterkühlten Zustand verharren. Zudem ist aber auch mit Hilfe der plasmolytischen Methode, von der sogleich die Rede sein wird, gezeigt worden, dass der osmotische Druck im Inneren mancher Bakterien, sowie im Inneren der Hefe sehr häufig sich innerhalb der recht niedrig gelegenen Grenzen von etwa 1—10 Atmosphären hält[4]).

Für das Ausbleiben des Gefrierens der Samen und Sporen kommt übrigens nebensächlich jedenfalls noch ein Moment in Betracht; das ist die Trockenheit der Hülle. Es wurde früher auf die Bedeutung des Impfens einer unterkühlten Phase mit der festen Phase aufmerksam gemacht; man kann den metastabilen Zustand also jederzeit durch Einbringung eines Keimes aufheben. Wenn man Froschmuskeln recht stark unterkühlen will, so hält man am besten ihre Oberfläche möglichst trocken und wickelt sie in Watte ein (Kodis)[5]), damit es nicht aussen zur Bildung von Eiskristallen kommt, die dann als Keime wirken, von denen aus ein weiteres Anschiessen von Kristallen ins Innere hinein erfolgt. Eine ungeschälte Kartoffel lässt sich leicht auf —3 bis —4° unterkühlen, eine geschälte beginnt schon bei —1° von der feuchten Oberfläche aus zu gefrieren (Müller-Thurgau)[6]). Die biologische Bedeutung des Einkapselns im Herbst, dem wir bei sehr vielen Tieren begegnen, liegt wohl zum Teil in dem angestrebten Schutz gegen das Erstarren. —

Kehren wir nach dieser Abschweifung zu der Frage zurück, wie sich der osmotische Druck des Protoplasmas bestimmen lässt. Zwei Wege, die Messung des Gefrierpunkts der Organpressäfte und des Gefrierpunkts der ganzen Organe haben sich als nicht brauchbar erwiesen.

---

[1]) Archives des sciences phys. et nat. d. Genève **30**, 311 (1893).

[2]) Bull. de l'Herbier Boissier **4**, 894 (1896).

[3]) Siehe Bachmetjew, Experim. entomol. Studien **1** (1901).

[4]) A. Fischer, Vorlesungen über Bakterien. Jena 1903. Swellengrebel, Zentralbl. f. Bakteriologie **14**, 374 (1905).

[5]) Zentralblatt f. Physiologie **12**, 593 (1898).

[6]) Landwirtsch. Jahrb. **15**, 488 (1886).

Ein dritter, der von Nägeli angebahnt und hauptsächlich von de Vries ausgebaut worden ist, führt zum Ziel.

Osmotischer Druck und Plasmolyse.

Viele Pflanzenzellen bestehen aus einer Zellulosehaut, die innen von einer Protoplasmahülle ausgekleidet ist, und diese umschliesst ihrerseits den Zellsaft (siehe Fig. 8). Stirbt die Zelle ab, so löst sich der Protoplasmaschlauch von der Zellulosemembran, und die gelösten Zellsaftbestandteile, z. B. Farbstoffe oder organische Säuren oder Zucker, die vorher durch den lebenden Protoplasten von der die Zelle umspülenden Lösung getrennt wurden, treten durch das abgestorbene Protoplasma nach aussen (siehe Fig. 9). Dieselbe Ablösung des Protoplasten von seiner Hülle, die „Plasmolyse," tritt im Leben der Zellen ein, wenn man sie in Lösungen einlegt, die eine gewisse Konzentration über-

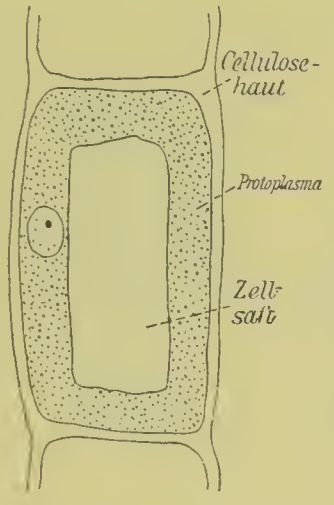


Fig. 8.

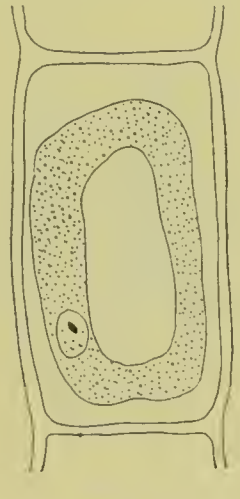


Fig. 9.

schreiten. Beide Erscheinungen, die besonders von Nägeli[1]) studiert worden sind, lassen sich so deuten, dass gelöste Stoffe auf das lebende Protoplasma einen Druck ausüben, der von ihrer Konzentration abhängig ist; Druckwirkungen erzielen sowohl die Stoffe ausserhalb wie innerhalb der Protoplasmahülle. Für gewöhnlich überwiegt der Druck innen; daher liegt normaler Weise das Protoplasma der Zellulosehaut dicht an. Wenn aber die gelösten Stoffe im Tode der Zelle vom Zellsafte durchs Protoplasma hindurch nach aussen diffundieren, oder wenn, wie beim zweiten der von Nägeli beobachteten Vorgänge, der Aussendruck künstlich durch Konzentrierung gesteigert wird, dann wird der Protoplast von der Zellulosemembran nach einwärts fortgedrängt. Für das Lösungsmittel Wasser ist das Protoplasma also offenbar leicht durch-

[1]) Pflanzenphysiolog. Untersuchungen (1855).

gängig; gegenüber gelösten Stoffen verhält es sich, wenigstens im Leben, wie eine semipermeable Membran.

Die lebenden Zellen sind demnach vollkommen vergleichbar den Pfefferschen Zellen; die Zellulosehaut als Widerlager für den Protoplasten, welcher den Zellsaft umschliesst, entspricht dem Tonzylinder mit der Traubeschen Niederschlagsmembran, welcher mit einer Lösung angefüllt ist.

Wenn man sich nun nach dem osmotischen Druck fragt, der im Inneren der Zelle herrscht, so kann man ihn angenähert direkt unter der Bedingung messen, dass durch ihn die Zellulosehaut in elastischer Spannung erhalten wird, eine Bedingung, die wir bei den Staubfäden der Cynareen realisiert fanden. Der Druck ist dann ungefähr gleich dem Druck, den man aufwenden muss, um die elastische Spannung aufzuheben. So bestimmte Pfeffer als erster einen osmotischen Zelldruck. Aber unabhängig von dieser besonderen Bedingung der elastischen Spannung der Zellulosehülle, oder vielmehr gerade nur dann (siehe S. 57), wenn diese Voraussetzung nicht erfüllt ist, wenn die Zellulosehülle ein undehnbares Widerlager von der Art der Tonzellen darstellt, lässt sich nach de Vries der in dem Zellsaft vorhandene osmotische Druck auf Grund folgender Überlegung bestimmen. Wenn erst von einer bestimmten Konzentration, sagen wir von einem Gehalt von 6% Rohrzucker an, eine Zelle, die in die Lösung hineingelegt wird, plasmolysiert wird, so muss bei allen schwächeren Lösungen der osmotische Druck des Zellsafts über den der Rohrzuckerlösung überwiegen. Im selben Moment, wo aber die ersten Zeichen der Plasmolyse, das erste Ablösen des Protoplasten von seiner Hülle, sichtbar wird, ist der Innendruck durch den Aussendruck kompensiert, der Zellinhalt hat denselben osmotischen Druck wie die umspülende Lösung, Inhalt und Lösung sind „isotonisch“ (de Vries)[1]) oder „isosmotisch“ (Tammann)[2]), und es genügt, den osmotischen Druck der Aussenflüssigkeit, der „plasmolytischen Grenzlösung“, mit irgend einer der beschriebenen physikalischen Methoden zu ermitteln, um den osmotischen Druck des Zellinhalts kennen zu lernen. Voraussetzung ist nur, dass der gelöste Stoff die Protoplasmaoberfläche nicht durchdringen kann, dass sie für ihn die Eigenschaften einer Niederschlagsmembran besitzt. Tut sie das aber für ihn und für andere Stoffe, so müssen die plasmolytischen Grenzlösungen all dieser Stoffe auch untereinander isotonisch sein. De

Die plasmolytische Grenzkonzentration.

[1]) Pringsheims Jahrbücher 14, 427 (1884).
[2]) Wied. Ann. 34 (1888).

Vries machte seine Studien hauptsächlich an den Zellen der Blattepidermis von Tradescantia discolor, und die folgenden Bilder (Fig. 10) entsprechen dem Aussehen von Zellen in einer zur Plasmolyse noch nicht hinreichend konzentrierten, einer „hypotonischen" Lösung (*A*), in einer annähernd isotonischen (*B*) und in einer konzentrierteren „hypertonischen" Lösung (*C*). Die Protoplastenvolumina differieren in diesen drei Fällen, entsprechend den erheblichen Sprüngen in den osmotischen Drucken der verwendeten Aussenlösungen, beträchtlich. Nach van Rysselberghe[1]) ist aber bereits eine Steigerung oder Verringerung des osmotischen Druckes von nur 0·23 Atmosphären an der Volumenänderung der plasmolysierten Protoplasten deutlich zu erkennen.

Die folgende Tabelle (S. 52) enthält die Konzentrationen plasmolytischer Grenzlösungen, welche nicht an dem klassischen Objekt der

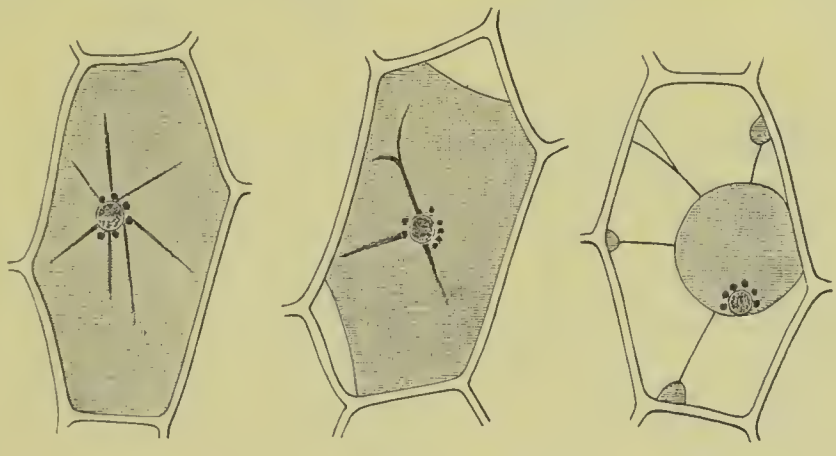


Fig. 10.

Tradescantia, sondern durch Untersuchungen an Spirogyrafäden gewonnen sind, die sich nach Overton[2]) besonders gut zu plasmolytischen Experimenten eignen.

Wenn nach de Vries' Überlegungen die plasmolytischen Grenzlösungen denselben osmotischen Druck haben, so muss, wenn einmal die Konzentration des gelösten Stoffes in einer Grenzlösung bestimmt ist, sich auch die Konzentration für andere mit Hilfe des Molekulargewichts im voraus berechnen und sich dann experimentell feststellen lassen, ob die nach dem Rechnungsergebnis dargestellte Lösung wirklich mit der Experimentierzelle isotonisch ist. Ist also z. B. die Grenzlösung für Rohrzucker 6 %ig, so sind in ihr $\frac{60}{342} = 0{\cdot}175$ Mole enthalten (da 342 das Molekulargewicht des Rohrzuckers ist), eine Grenz-

[1]) Bull. de l'Acad. roy. de Belgique 1901, 173, spez. 206 ff.

[2]) Vierteljahrsschrift d. naturforsch. Ges. in Zürich **40**, 1 (1895).

lösung von Traubenzucker muss deshalb 3·15%ig sein, weil bei einem Körper mit dem Molekulargewicht 180, wie dem Traubenzucker, 180.0·175 = 31·5 g 0·175 Mole entsprechen. Ähnliche Berechnungen kann man für andere Verbindungen ausführen. Die folgenden Resultate der Untersuchung von Overton bestätigen de Vries' Überlegungen, enthalten also auch zugleich einen physiologischen Beweis für die Gültigkeit von van't Hoffs Theorie der Lösungen:

		Molekulargewicht	Grenzlösung	
			beobachtet	berechnet
Rohrzucker	$C_{12}H_{22}O_{11}$	342	6·0 %	
Mannit	$C_6H_{14}O_6$	182	3·5	3·19 %
Traubenzucker	$C_6H_{12}O_6$	180	3·3	3·15
Arabinose	$C_5H_{10}O_5$	150	2·7	2·63
Erythrit	$C_4H_{10}O_4$	122	2·3	2·14
Asparagin	$C_4H_8N_2O_3$	132	2·5	2·32
Glykokoll	$C_2H_5NO_2$	75	1·3	1·32

Molekulargewichtsbestimmung mit der plasmolytischen Methode.

Es muss nun auch umgekehrt möglich sein, mit Hilfe der plasmolytischen Methode aus der prozentischen Konzentration einer Grenzlösung von einem Stoff, dessen Molekulargewicht nicht bekannt ist, und der molekularen Konzentration einer Grenzlösung eines bekannten Stoffes das unbekannte Molekulargewicht zu berechnen. Für die Raffinose schwankte man zur Zeit der de Vriesschen Experimente zwischen den Molekulargewichten 396 = $C_{12}H_{22}O_{11} + 3H_2O$, 594 = $C_{18}H_{32}O_{16} + 5H_2O$ und 1188 = $C_{36}H_{64}O_{32} + 10H_2O$. Für Zellen von Tradescantia waren eine 3·42%ige Rohrzucker- und eine 5·96%ige Raffinoselösung isotonisch; da die Konzentrationen isotonischer Lösungen sich wie die Molekulargewichte verhalten müssen, und das Molekulargewicht des Rohrzuckers 342 ist, so ist das Molekulargewicht der Raffinose $\frac{5·96}{3·42} \cdot 342 = 596$.

Die Plasmahaut als Niederschlagsmembran.

Wenn man an Pflanzenzellen der geschilderten Art die Plasmolyse beobachtet, die auf einen Widerstand des Protoplasten gegen das Eindringen gelöster Stoffe hindeutet, so wird man sich natürlich fragen, wo denn eigentlich dieser Widerstand gelegen ist. Plasmolysiert man mit einer gefärbten Flüssigkeit, z. B. mit einer Lösung von Rohrzucker und Eosin oder wasserlöslichem Nigrosin oder mit Kirschsaft, so sieht man, dass der Farbstoff durch die Zellulosezellhaut zwar hindurchgeht, an der Protoplasmaoberfläche aber Halt macht. Andererseits sieht man an normalen Zellen mit gefärbtem Zellsaft, dass der Farbstoff auch von innen her nicht den Protoplasten zu durchdringen vermag, und wenn

nicht eine mit Zellsaft gefüllte Vakuole vorhanden ist, sondern viele, oder wenn Plasmastränge durch den Zellsaft hindurchziehen, so sieht man, dass überall der Farbstoff auf den Saft beschränkt ist, und das Plasma ungefärbt bleibt. Es scheint danach also, da innerhalb des Protoplasmas, im Primordialschlauch sowohl wie in den Plasmasträngen, Strömungen wie in einer leicht beweglichen Flüssigkeit vorkommen, als ob den Widerstand Häute darstellen, die alles Protoplasma nach aussen und innen hin begrenzen. Diese „Plasmahäute" (Pfeffer)[1]) würden dann beim Tod der Zelle Veränderungen erleiden, die ihre Semipermeabilität aufhöben. Denn es wurde schon gesagt, dass nach dem Tod der Zelle die Zellsaftbestandteile herausdiffundieren, und nun dringen auch Farbstoffe von aussen in das Protoplasma ein und färben es, ebenso wie die natürlichen Farbstoffe des Saftes in der entgegengesetzten Richtung sich bewegen. Lebende Kirschen und rote Rüben färben Wasser nicht; tötet man sie durch Hitze, so geben sie ihren Zellsaftfarbstoff ab.

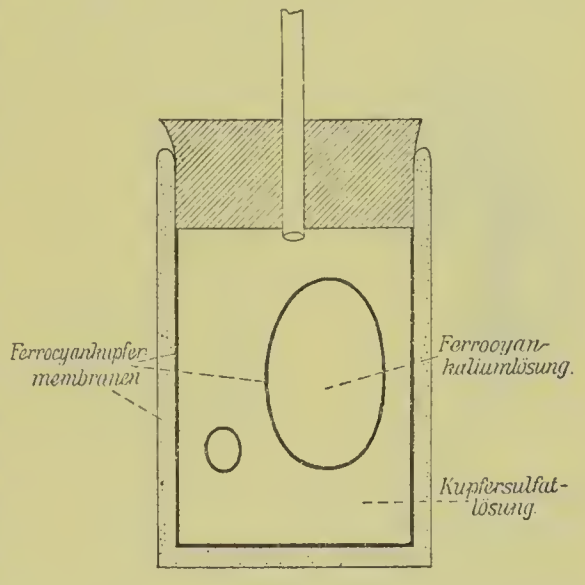


Fig. 11.

Wenn sich Zellen wirklich so verhalten, dann gleichen sie Pfefferschen Zellen, in denen mehrere Niederschlagsmembranen ineinander eingeschachtelt sind, wie es etwa die nebenstehende Fig. 11 darstellt. Ist die innerste Ferrocyankaliumlösung anfangs konzentrierter als die dann folgende Kupfersulfatlösung, so wird sie sich unter Dehnung ihrer Hülle auf Kosten des Wassers der Kupfersulfatlösung so lange verdünnen, bis ihr osmotischer Druck gleich dem der Kupfersulfatlösung ist. Steht die ganze Zelle in einer Ferrocyankaliumlösung, und bedeutet dann die Kupfersulfatlösung, die zwischen die zwei Ferrocyankaliumlösungen eingeschlossen ist, den Protoplasmaschlauch, so lehrt das Modell, dass etwaige osmotische Druckdifferenzen, die zwischen Zellsaft und Protoplasma bestehen, sich durch die Plasmahäute, die eine oder beliebig viele Zellsaftvakuolen umschliessen, ausgleichen müssen. Für den osmotischen Druck einer Zelle ist also das Vorhandensein einer reichlicheren oder spärlicheren Vakuolisierung gleichgültig[2]).

[1]) Osmotische Untersuchungen 123 (1877).

[2]) Hierüber und über das Folgende siehe bei Pfeffer, Osmotische Untersuchungen (1877).

Dass nun in der Tat Plasmahäute mit der angenommenen Eigenschaft der Semipermeabilität, wenigstens einer grossen Zahl von Stoffen gegenüber, existieren, das lässt sich beweisen. Wenn man zu einer Rohrzuckerlösung, die mit den Protoplasten der Wurzelhaare von Hydrocharis morsus ranae isotonisch ist, eine Spur Salzsäure hinzufügt, so sieht man, dass das Protoplasma der in der Lösung liegenden Pflanze körnig und trüb wird, und dass seine Strömung sistiert; es treten also die Zeichen des Protoplasmatodes auf. Färbt man nach der Einwirkung der Salzsäure die Rohrzuckerlösung mit Kirschsaft oder Eosin, so sieht man, dass auch jetzt trotz des Todes der Farbstoff nicht ins Protoplasma hineingeht. Sowie man aber statt einer gefärbten isotonischen eine gefärbte hypotonische Lösung auf die abgestorbene Zelle wirken lässt, so kann man beobachten, wie manchmal von einer Stelle der Oberfläche aus der Farbstoff ins Protoplasma eindringt und sich allmählich in ihm ausbreitet. Die Deutung des Versuchs ist klar; in der hypotonischen Lösung zieht das Protoplasma Wasser an, die Plasmahaut, die es umspannt, wird bis zum Zerplatzen gedehnt, und durch den Riss diffundiert der Farbstoff ins Innere. Fraglich bleibt nur, warum nicht dasselbe passiert, wenn man eine gesunde Zelle in eine gefärbte hypotonische Lösung hineinlegt.

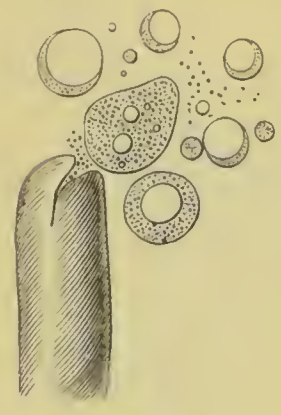


Fig. 12.

Zerdrücktes Wurzelhaar von Hydrocharis (nach Pfeffer).

Die Bildung der Plasmahaut.

Wenn man ein Wurzelhaar von Hydrocharis unter einem Deckglas in einer gefärbten Lösung zerquetscht, so quellen aus einer Rissstelle Protoplasmaklümpchen hervor, die sich teils direkt, teils unter Einschluss von Tröpfchen der gefärbten Lösung zu kleinen Kugeln umformen (Nägeli) (Fig. 12). Diese Kugeln zeigen nun alle osmotischen Eigenschaften ganzer Zellen. Das Protoplasma bleibt ungefärbt, weder von aussen, noch von den künstlichen Vakuolen aus dringt Farbstoff ins Protoplasma ein. Jedes Protoplasmaklümpchen hat also die Fähigkeit, aus sich heraus eine Plasmahaut zu bilden. Das kann man mit anderen Versuchsobjekten sowohl für das Hyalo- oder Hautplasma als auch für das Körnerplasma demonstrieren. Man hat früher gemeint, nur das erstere gebe das Bildungsmaterial für die Plasmahaut her, oder es selbst sei in toto die Plasmahaut. Aber wenn man z. B. bei Myxomyceten eine Oberflächenvergrösserung durch Wasseraufnahme beobachtet, so sieht man, wie das Hyaloplasma trotz seiner Dehnung dieselbe Schichtdicke beibehält, also muss es sein Material auf Kosten des Körnerplasmas vermehren; nur gelegentlich bei besonders intensiver Ober-

flächenzunahme sieht man auch das Hyaloplasma zunächst sich verdünnen und allmählich erst wieder die ursprüngliche Dicke annehmen. Und dass das Hyaloplasma nicht im ganzen als Plasmahaut fungiert, das geht schon aus der einfachen Tatsache hervor, dass, wenn Farbstoff ins Protoplasma nicht eindringt, er auch in die alleroberflächlichsten Schichten des Hyaloplasmas schon nicht eindringt. Die Plasmahaut ist also jedenfalls eine dünne Oberflächenschicht, die wohl vergleichbar ist einer Traubeschen Niederschlagsmembran. Wie diese sich beim Wachstum einer Traubeschen Zelle immer mehr durch Intussuszeption, durch Einlagerung neuer Niederschlagsmengen in entstandene Risse vergrössert, so auch die Plasmahaut. Wir müssen uns vorstellen, dass in einer hypotonischen Lösung auch die Plasmahaut fortwährend reisst, und dass die Defekte durch Niederschläge gedeckt werden, die bei Berührung des Protoplasmas mit Wasser gebildet werden. Wird dieses Bildungsmaterial durch Töten des Protoplasten mit Salzsäure zur Ausfällung gebracht oder zerstört, dann hört auch das Wachstum der Plasmahaut auf. Sie schützt dann den Zellinhalt vor dem Eindringen fremder Substanzen von aussen nur noch so lange, als sie ungedehnt bleibt; in einer hypotonischen Lösung platzt sie und bleibt defekt. So kann man sich die Beobachtungen erklären; allerdings ist der mit Wasser entstehende Niederschlag hypothetischer Natur; möglich, dass auch andere Vorgänge zur Bildung der Plasmahaut führen, dass z. B. die membranogenen Stoffe Verbindungen sind, die die Oberflächenspannung des Protoplasmas vermindern und sich deshalb in der Oberfläche desselben konzentrieren müssen, wie Saponin, Salzsäure, Essigsäure, Alkohol, Isobuttersäure sich beim Schäumen ihrer Lösungen im Schaum in grösserer Konzentration ansammeln als in der restierenden Flüssigkeit (Zawidzki)[1]) und wie die Lösungen mancher Kolloide, wie Eiweiss, Albumosen, Peptone, Dextrin, freiwillig feste Oberflächenhäutchen bilden (Metcalf)[2]). (Genaueres hierüber Kap. 7.)

Die Vakuolenhaut.

Was für die Oberflächenschicht des Protoplasten gilt, gilt ganz ebenso auch für seine Abgrenzung gegen den Zellsaft, für die „Vakuolenhaut“. Ja diese lässt sich sogar vollkommen isolieren, so dass man an ihr allein experimentieren kann. Wenn man nach de Vries' Vorgang[3]) Spirogyra nitida mit einer durch Eosin schwach gefärbten 10%igen Salpeterlösung plasmolysiert, so stirbt innerhalb von $^1/_2$ bis 2 Stunden das geschrumpfte Protoplasma samt den Chlorophyllbändern

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 77 (1900) und **42**, 612 (1903).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **52**, 1 (1905).

[3]) Pringsheims Jahrbücher **16**, 465 (1885).

unter Rot- und Braunfärbung ab. Nur die Vakuolenwand und ihr Inhalt bleiben vorerst hell, so dass die 1—2 Vakuolen, zumal wenn sie bei der Plasmolyse aus dem Protoplasma herausgepresst werden, als weisse Kugeln aus dem gefärbten Zellinneren hervorleuchten (Fig. 13). Erst allmählich stirbt auch die Vakuolenwand und färbt sich dann ebenso wie der Zellsaft im Inneren der Vakuole. Hier haben wir also freie, aus dem Plasma herausgeschälte, richtige Häute vor uns, mit den Eigenschaften der Traubeschen Membranen.

Allmähliche Permeabilitätsänderungen der Plasmahaut beim Absterben.

Das eben erwähnte Absterben der Plasmahäute, das sich, wie gesagt, dadurch kundgibt, dass die Häute sich zu färben beginnen, ist übrigens ein Vorgang, dessen Betrachtung manche eigentümlichen Erscheinungen aufklärt. Zunächst wird nämlich die Plasmahaut durchgängig für leicht diffusible, dann erst für schwer diffusible Stoffe. Folgender Versuch von de Vries kann zur Demonstration des merkwürdigen Verhaltens dienen: Plasmolysiert man eine mit blauem Zellsafte gefüllte Zelle von Tradescantia mit einer 4%igen Salpeterlösung und setzt dann etwas Salpetersäure zu, so färbt sich der Zellsaft alsbald rot, weil die Säure die geschädigten Plasmahäute durchdringt; der plasmolytisch zum Schrumpfen gebrachte Protoplast dehnt sich dann wieder aus, weil der rasch diffundierende Salpeter in die Zelle eindringt und ihren osmotischen Druck erhöht, und schliesslich platzt der Protoplast, weil nach Diffusionsausgleich innen und aussen 4% Salpeter sich befinden, aber innen noch ein Überdruck hinzukommt von den langsam diffundierenden und darum noch verbleibenden Zellsaftbestandteilen (siehe hierzu S. 37 und Kap. 8). Nimmt man statt des leicht diffundierenden Salpeters den schwer diffundierenden Traubenzucker, so bleibt die Ausdehnung des Protoplasten und seine Sprengung aus.

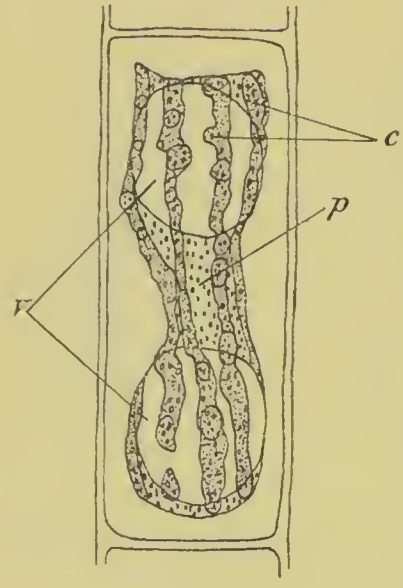


Fig. 13.

P = Protoplasma, c = Chlorophyllbänder, V = Vakuolen.

Mechanische Leistungen des osmotischen Druckes.

Was hier künstlich mit Salpeter und Säure herbeigeführt wurde, kommt gelegentlich auch in der Natur vor. Manche Pollenkörner zerplatzen, wenn sie in Wasser kommen, weil in ihnen ein osmotischer Druck von endlichem Wert vorhanden ist, während aussen der Druck 0 herrscht. Man kann dieses Druckphänomen viel grossartiger gestalten, wenn man Pilze wie Aspergillus niger oder Penicillium glaucum auf konzentrierten Salpeterlösungen kultiviert; ihr Zellinhalt erhöht dann allmählich seinen

osmotischen Druck auf über 200 Atmosphären[1]). Bringt man derartig veränderte Pflanzen in reines Wasser, so werden die Zellwände durch den kolossalen Innendruck mit grosser Gewalt auseinander getrieben[2]). —

Mängel der plasmolytischen Methode. Der Einfluss der Elastizität der Zellmembran.

Wenn wir nun bis hierher die plasmolytische Grenzkonzentration als Mass für den osmotischen Druck des Zellinhaltes angesehen haben, so zeigt es sich bei näherer Betrachtung, dass dieses Mass nur für eine gewisse beschränkte Zahl von Fällen richtig sein kann. Es wurde schon früher kurz darauf hingewiesen, dass die Verwendung der plasmolytischen Methode zum Zwecke der osmotischen Druckmessung die Undehnbarkeit der die Zelle umschliessenden Zellulosehaut zur Voraussetzung hat; diese Undehnbarkeit besteht aber nur bei den relativ verdickten Zellmembranen. In den übrigen Fällen sind die Zellulosehäute elastisch, sie werden daher beim Bestehen eines osmotischen Überdruckes auf Seite des Protoplasten gedehnt und wirken nun ihrerseits dem osmotischen Innendruck entgegen. Gehen wir also von dem physiologischen Auftreten einer bestimmten osmotischen Druckdifferenz aus, so wird beim Vorhandensein einer elastischen Membran diese Differenz sich nicht ausgleichen, sondern indem die Membran mehr und mehr gedehnt wird, kommt es schliesslich zu einem Gleichgewichtszustand, in welchem der osmotische Innendruck gleich dem osmotischen Aussendruck plus dem von den elastisch gespannten Wänden ausgeübten hydrostatischen Druck ist. Stören wir nun diesen Gleichgewichtszustand, indem wir die Zelle in eine Lösung von etwas gesteigertem osmotischen Druck einlegen, so wird die elastische Spannung zu einem Teil nachlassen, während die Zelle durch Wasserabgabe ihr Volumen etwas verkleinert; aber immer noch wird die Zellulosehaut den Protoplasten fest umschliessen, und erst in dem Moment, in welchem durch weitere Steigerung der Aussenkonzentration die elastische Zellmembran total erschlafft worden ist, kann die Plasmolyse beginnen; erst in diesem Moment kann man also allenfalls mit de Vries den osmotischen Aussendruck dem osmotischen Innendruck gleichsetzen. Daraus ergibt sich, dass für die vielen Fälle, in welchen normalerweise die Zellhäute elastisch gedehnt sind, d. h. eigentlich bei allen jugendlichen turgeszenten Zellen, die aufgesuchten plasmolytischen Grenzkonzentrationen grösser sind, als dem Zellinhalt während der ursprünglichen normalen Turgeszenz der Zelle entspricht. Will man aber den wahren

[1]) Pantanelli, Jahrb. f. wissensch. Botanik **40**, 303 (1904).
[2]) Nach Pfeffer, Pflanzenphysiologie **1**, 121 (1897).

Innendruck erfahren, so kann man ihn aus dem osmotischen Druck der plasmolytischen Grenzlösung berechnen, falls man die Volumenverminderung misst, welche die ursprünglich turgeszente Zelle bei der allmählichen Konzentrierung der Aussenlösung bis zur Erreichung der Grenzkonzentration durch Wasserabgabe erleidet[1]). Eine zylindrisch geformte Aspergilluszelle habe z. B.[2]) ursprünglich eine Länge von $42{\cdot}2\,\mu$ und einen Durchmesser von $3\,\mu$, dann ist ihr Inhalt $V_0 = 2982\,\mu^3$; im Moment der beginnenden Plasmolyse, welche in einer 20%igen $NaNO_3$-Lösung eintritt, betrage der Inhalt V_p nur noch $1772\,\mu^3$. Dann hat sich also das Volumen im Verhältnis $V_0 : V_p = 1{\cdot}68$ verkleinert, dementsprechend muss der osmotische Druck im selben Verhältnis, also um das 1·68-fache gewachsen sein. Wenn daher die 20%ige $NaNO_3$-Lösung bei 18° einen osmotischen Druck P_p von ungefähr 102 Atmosphären hat, so betrug der Druck P_0 zu Beginn des Versuches nur $102 : 1{\cdot}68 = 60$ Atmosphären. P_p, der Druck der plasmolytischen Grenzlösung, heisst der Turgor, P_0 der Turgordruck oder die Turgorspannung und $P - P_0$ repräsentiert den von der elastischen Membran entfalteten Druck, die Turgeszenz. Diese Turgeszenz ist die Ursache dafür, dass trotz der Zartheit und Biegsamkeit ihrer Zellwandungen die grünen Pflanzen steife, aufrechte Gebilde sind; wie ein weicher Gummischlauch, dessen eines Ende verschlossen ist, und in den man vom andern Ende her Luft einpumpt, sich streckt und straff wird, so erlangen die Pflanzenteile ihre Festigkeit, indem die gelösten Stoffe gleich der Luft auf die umschliessenden dehnbaren und semipermeablen Wandungen ihren Druck ausüben[3]). Wird dieser Druck unwirksam, indem im Absterben der Protoplasten ihre Plasmahäute permeabel werden, und die gelösten Stoffe aus der Zelle herausdiffundieren, dann schwindet die Turgeszenz, die Pflanzen „welken“ und werden schlaff, wie der Gummischlauch, wenn er löchrig wird. Gerade so welken aber auch die Pflanzen in dem vorher geschilderten Versuch, wenn durch Konzentrierung der Aussenlösung die Turgeszenz aufgehoben wird.

Turgor, Turgordruck, Turgeszenz.

Hieraus ergibt sich, dass die notwendige Rücksichtnahme auf die Spannungszustände der Zellhäute keineswegs eine Einschränkung im Werte der plasmolytischen Methode bedeutet, dass vielmehr im Gegenteil mit ihrer Hilfe diese Spannungen exakt gemessen werden können, deren Bedeutung für die Wachstumsvorgänge allgemein zugegeben wird, und deren Wichtigkeit für die Bewegungen der Pflanzen wir gleich im

[1]) Pantanelli, Pringsheims Jahrbücher **40**, 303 (1904).

[2]) Versuch 67 von Pantanelli.

[3]) Pfeffer, Pflanzenphysiologie II, 65 (1901).

Anfang des 1. Kapitels am Beispiel der Staubgefässkontraktion kennen gelernt haben.

Andererseits lassen sich aber, selbst nachdem die Spannungen der Zellmembranen aufgehoben sind, doch noch Einwände dagegen erheben, dass man den osmotischen Druck der plasmolytischen Grenzlösung mit dem osmotischen Druck im Protoplasten im Momente der beginnenden Plasmolyse identifiziert. Pfeffer[1]) hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass der Innendruck des Protoplasmas keineswegs nur osmotischer Druck zu sein braucht, sondern teils Quellungsdruck, teils ein von der Oberflächenspannung zwischen Protoplast und Umgebung herrührender Druck, sogenannter Zentraldruck, sein kann.

Der Einfluss der Oberflächenspannung; Zentraldruck.

Von der Wirkung des letzteren kann man sich nach Kaufler[2]) etwa folgendermassen eine Vorstellung machen: In eine in einem vollkommen geschlossenen Raum befindliche Lösung tauchen zwei Kapillaren *I* und *II*; *I* werde von der Flüssigkeit benetzt, *II* nicht (Fig. 14). In *I* erhebt sich dann die Lösung bis zur Höhe $h_1 = \frac{2t}{sr_1}$, in *II* sinkt sie um die Höhe $h_2 = \frac{2t}{sr_2}$, wenn t die Oberflächenspannung, s das spezifische Gewicht, r_1 und r_2 die Radien der kugelförmigen Oberfläche der beiden Menisken sind. Da Gleichgewicht herrscht, so muss der Dampfdruck über dem konvexen Meniskus *II* um das Gewicht der Dampfsäule von der Höhe $h_1 + h_2$ grösser sein, als der Dampfdruck über dem konkaven Meniskus *I*. Bringt man daher die beiden Menisken in dasselbe Niveau, so muss Lösungsmittel von *II* nach *I* destillieren; dadurch entsteht dann eine osmotische Druckdifferenz, welche auf einen Ausgleich der bestehenden Dampftensionsdifferenz hinzielt.

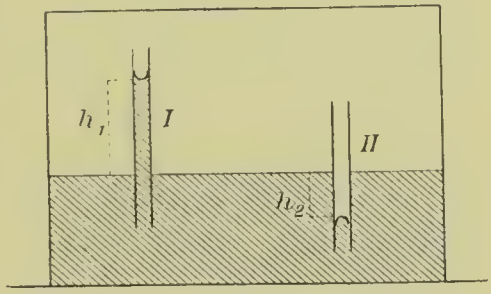


Fig. 14.

Übertragen wir diese Verhältnisse auf die Zelle mit ihrem Medium, wobei die Oberfläche des Protoplasten den konvexen Meniskus, die der Zelle anliegende Oberfläche des Mediums den konkaven Meniskus, die zwischen den beiden Oberflächen gelegene semipermeable, d. h. bloss Wasser durchlassende Plasmahaut den zwischen den beiden Menisken befindlichen Gasraum repräsentiert (siehe S. 17), so folgt daraus, dass im

[1]) Abhandl. d. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. **16**, 185 (1890). Pflanzenphysiologie I, 116fg. 1897.

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **43**, 686 (1903). Siehe auch: Tswett, Bull. de Labor. botan. de Genève I, 127 (1896).

Gleichgewicht der osmotische Druck in der protoplasmatischen Lösung über den Druck des Mediums überwiegen muss.

Der Betrag dieses Überdruckes lässt sich etwa auf folgendem Wege berechnen: In einer Seifenblase steht die eingeschlossene Luft unter einem Druck, welcher durch die Oberflächenspannung der Seifenlamelle, und zwar sowohl durch die Spannung ihrer äusseren als auch ihrer inneren Oberfläche bedingt ist. Da Gleichgewicht herrscht, so ist die in diesen beiden Flächen enthaltene Oberflächenenergie gleich der Volumenergie (S. 14) der eingeschlossenen Luft, also, wenn O die äussere oder innere Oberfläche, t die Oberflächenspannung, r den Radius der Seifenblase, v ihr Volumen und p den Druck der eingeschlossenen Luft bedeutet, $2\,Ot = pv = p\,{}^4/_3\,\pi r^3$. Bläst man die Seifenblase weiter auf, wobei r um ϱ wächst, so stellt sich ein neues Gleichgewicht ein; das Volumen hat sich nun von ${}^4/_3\pi r^3$ auf ${}^4/_3\pi(r+\varrho)^3 = {}^4/_3\pi r^3 + {}^{12}/_3\pi r^2\varrho + \ldots = {}^4/_3\pi r^3 + O\varrho + \ldots$ vergrössert, also um $O\varrho$ zugenommen, die Volumenergie demnach um $pO\varrho$; und die beiden Oberflächen sind von $2\,.\,4\pi r^2$ auf $2\,.\,4\pi(r+\varrho)^2 = 8\pi r^2 + 16\pi r\varrho + \ldots = 8\pi r^2 + 4\,\frac{O}{r}\,\varrho + \ldots$ angewachsen, haben also um $4O\frac{\varrho}{r}$ zugenommen, die Oberflächenenergie demnach um $4O\frac{\varrho}{r}\,t$. Da wiederum Gleichgewicht herrscht, so ist.

$$pO\varrho = 4O\,\frac{\varrho}{r}\,t$$

oder:

$$p = \frac{4t}{r}.$$

Der Gasdruck im Inneren der Blase ist also umso grösser, je kleiner der Radius ist.

Setzen wir nun für den Gasdruck osmotischen Druck, so ergibt sich, dass ein Teil desjenigen osmotischen Druckes, welcher innerhalb der wässerigen Lösung eines runden Protoplasmatropfens herrscht, der durch eine semipermeable Membran gegen sein Aussenmedium abgegrenzt ist, durch den Oberflächendruck kompensiert sein muss. Ist diese Membran unendlich dünn, wie es für die Plasmahaut gelten mag, dann tritt an die Stelle der zwei Oberflächen der Seifenmembran eine einzige, und die Gleichung für den im Gleichgewicht bestehenden osmotischen Überdruck im Protoplasma geht über in:

$$p = \frac{2t}{r}.$$

Darin bedeutet jetzt t die Oberflächenspannung zwischen Proto-

plasma und umgebender Lösung, r den Radius des kugeligen Protoplasten. Die Oberflächenspannung der Lösung gegen Luft mag gleich der des Wassers, $0{\cdot}082\,\mathrm{g.cm^{-1}}$, die Oberflächenspannung des Protoplasmas gleich der einer Eiweisslösung von der Spannung $0{\cdot}059\,\mathrm{g.cm^{-1}}$ sein (Quincke); dann ist $t = 0{\cdot}082 - 0{\cdot}059 = 0{\cdot}023\,\mathrm{g.cm^{-1}}$, und für verschiedene Werte von r, welche den bei Zellen vorkommenden Dimensionen entsprechen, ergibt die Berechnung folgende Werte für den Zentraldruck p:

r	p
$0{\cdot}08\,\mu$	5·75 Atmosph.
$1{\cdot}0\,\mu$	0·46 „
$10{\cdot}0\,\mu$	0·046 „

Diese Tabelle zeigt, dass bei kleinen Zellformen die isotonische Lösung schon einen um etwa eine halbe Atmosphäre zu kleinen Wert für den osmotischen Druck des Protoplasmainneren angibt, und bei den kleinsten Zellen (Micrococcus progrediens) müsste der Fehler bei einem plasmolytischen Experiment sogar mehr als 5 Atmosphären betragen.

Der Einfluss der Quellung. Quellungsdruck.

Der zweite der Einwände, welche sich gegen die Gleichsetzung von Isotonie und osmotischem Druck im Protoplasten richten, hängt, wie gesagt, mit dem sogenannten Quellungsdruck zusammen. Entsprechend dem grossen Kolloidgehalt mancher Protoplasmen und dem dadurch bedingten hohen Grad von Zähflüssigkeit wollen wir einen Moment den Zellinhalt einer steifen Gallerte aus Gelatine und reinem Wasser gleichsetzen und diese von einer semipermeablen Membran umhüllt sein lassen. Es ist dann klar, dass diese Gallerte das in ihr enthaltene Wasser ziemlich fest halten und nur bei Aufwand eines gewissen Druckes hergeben wird. Dieser Druck kann als osmotischer Druck zur Wirkung gelangen, wenn die von der semipermeablen Membran umschlossene Gallerte in eine wässerige Lösung eingelegt wird. Umgekehrt kann eine quellungsfähige Substanz, wie die Gelatine, gegen den osmotischen Druck Arbeit leisten, indem sie einer Lösung Lösungsmittel entzieht. Ein bekanntes Beispiel der Art ist die alte Beobachtung von Ludwig[1]), dass, wenn man gut getrocknete Tierblase in eine konzentrierte Kochsalzlösung hängt, unter Aufquellung der Blase reichlich Salz auskristallisiert; die Blase imbibiert also nicht die konzentrierte, sondern nur eine verdünnte Salzlösung, entzieht also der konzentrierten Lösung Wasser. Eine quellbare Substanz und eine Lö-

[1]) Zeitschr. f. rationelle Medizin 8, 19 (1849).

sung können demnach im Gleichgewicht miteinander stehen, auch wenn der osmotische Druck der Lösung grösser ist als der der Quellungsflüssigkeit, welche durch scharfes Auspressen der gequollenen Substanz zu gewinnen ist.

Übertragen wir nun diese Erfahrungen auf die Verhältnisse bei den Pflanzenzellen! Sicherlich kann man dann in einer grossen Zahl von Fällen den Quellungsdruck ganz ausser Acht lassen, nämlich immer dann, wenn das die quellbaren Substanzen führende Protoplasma als „Primordialschlauch" nur einen dünnen Wandbelag der Zellhaut bildet, der den grossen, von einer echten Lösung gebildeten Zellsaftraum umschliesst. Dagegen kann bei völlig unvakuolisierten Zellen, wie etwa den Meristemzellen[1]), der Quellungsdruck einen Teil des Druckes der plasmolytischen Grenzlösung kompensieren. Die Grösse dieses Quellungsdruckes ist aber bis jetzt nicht messbar. Man könnte sie so zu bestimmen versuchen, dass man den Inhalt einer grösseren Zellenmenge auspresst und den osmotischen Druck dieses Pressaftes durch Messung seiner Gefrierpunktserniedrigung Δ ermittelt; man könnte dann die Differenz vom Turgordruck P_0 und Δ dem Quellungsdruck gleichsetzen[2]). Diese Methode kann aber nur als ein Notbehelf gelten wegen der Einwände, welche sich gegen die Identifizierung von Pressaft und chemisch normalem Protoplasmainhalt erheben (S. 39). —

Turgorregulation.

Soviel zur Kritik der plasmolytischen Methode bei ihrer Verwendung zur osmotischen Druckbestimmung an Pflanzenzellen! Durch Kombination mehrerer Messungen lässt sich also ein gewisser Einblick in die Gestalt und Arbeitsleistung bedingenden Faktoren gewinnen. Der Wert dieser Erfahrungen mag an einem Beispiel klar gemacht werden: Viele Einflüsse, welche die Pflanzen treffen, müssen primär den Turgordruck ihres Zellinhaltes alterieren: Beleuchtung und Temperatur modifizieren den Stoffwechsel, der Wassergehalt der Umgebung schwankt, und da, wo Zellen auf flüssigem Substrat leben, wirken Variationen im osmotischen Druck des Substrates auf die Zellinhalte zurück. Diesen primären Alterationen, welche der Turgordruck erleidet, müssen sich die Zellen durch regulative Prozesse anpassen; denn mit einem normalen Turgordruck hängt die normale Turgeszenz zusammen, und diese steht, wie ich früher schon erwähnte, mit den Wachstumsvorgängen in Konnex, sie verleiht den Trägern von Blättern und Blüten die starre Form, die wegen der notwendigen bestimmten Orientierung der Blätter und Blüten im Raum für die Pflanzen Lebensfrage ist, sie verhindert

[1]) Pfeffer, Abhandl. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. **16**, 185 (1890).
[2]) Pantanelli, Pringsheims Jahrbücher **40**, 303 (1904).

die Sperrung der Nahrungszu- und -abflüsse durch Abknickung welk gewordener Teile. Turgorstörungen müssen also durch Turgorregulationen ausgeglichen werden, und den Modus dieser wichtigen Regulationen wollen wir etwa an Pflanzen untersuchen, deren normaler Turgordruck durch Eintauchen in hypotonische oder hypertonische Lösungen alteriert ist[1]).

Taucht man Tradescantiazellen in eine hypotonische Lösung, so Katatonose, Anatonose.
schwellen sie zunächst entsprechend der Wasseraufnahme als Folge des plötzlichen Entstehens einer erheblicheren Druckdifferenz zwischen innen und aussen an. Der Gefahr der zu starken Verwässerung des Inhaltes und des Platzens der Zellmembran entziehen sich die Zellen aber erstens durch eine Stoffwechselregulation; man sieht in ihrem Zellsaft Kristalle von oxalsaurem Calcium ausfallen, der Gehalt an Oxalsäure, von dem der osmotische Druck des Zellsaftes hier weitgehend abhängig zu sein scheint, wird demnach durch Bildung eines unlöslichen Salzes vermindert; die Zelle gleicht also die Druckdifferenz durch Herabsetzung ihrer osmotischen Spannung, durch „Katatonose“ (Errera) aus[2]). Dazu kommt aber noch als ein zweites regulierendes Moment gegen den gleichen Einfluss eine Verminderung der Turgeszenz, durch welche offenbar die Gefahr der Überspannung der Zellhaut vermieden wird; alsbald nach Einbringung in die hypotonische Lösung sinkt nämlich bei Aspergilluszellen nicht bloss der Turgor P_p, sondern, wie die Messung des Zellvolumens ergibt, auch die Turgeszenz $P_p - P_0$[3]). Das Vorkommen des dritten denkbaren Regulationsfaktors, Abgabe von gelöster Substanz an die Umgebung, ist nicht nachgewiesen.

Der entgegengesetzte Vorgang der Turgoranpassung an ein konzentrierteres, hypertonisches zunächst plasmolysierendes Medium geschieht nach van Rysselberghe teils durch Aufnahme der gelösten Substanz von aussen — auf die Art dieser Aufnahme komme ich später genau zu sprechen —, teils durch „Anatonose“, d. h. Erhöhung des osmotischen Druckes durch Produktion löslicher Substanz; bei vielen Pflanzen scheint dabei eine Umwandlung von Stärke in Oxalsäure eine grössere Rolle zu spielen. —

Ich komme nun zur Bestimmung des osmotischen Druckes tierischer

---

[1]) Siehe dazu: Eschenhagen, Inaug. Dissertation, Leipzig 1880. Stange, Botan. Zeitung. **50**, 253 (1892). van Rysselberghe, Mémoires de l'Acad. royale de Belg. **58**, 1 (1899). Pantanelli, Pringsheims Jahrb. **40**, 303 (1904). Mayenburg, Pringsheims Jahrb. **36**, 381 (1901).

[2]) van Rysselberghe, Mémoires de l'Acad. royale de Belgique **58**, 1 (1899).

[3]) Pantanelli, Pringsheims Jahrb. **40**, 303 (1904).

Plasmolyse bei tierischen Zellen.

Zellen. Hier lässt sich mit der plasmolytischen Methode im allgemeinen nichts anfangen, weil ja eine Membran von der Art der Zellulosehaut der Pflanzen, deren Loslösung von der Protoplastenoberfläche als Kriterium für die Überwindung des Innendruckes durch den Aussendruck dienen könnte, meistens fehlt. Nur wenige Tiere sind den Pflanzenzellen ähnlich gebaut, z. B. eingekapselte Amöben und Infusorien; bei ihnen ist denn auch eine Plasmolyse zu beobachten, welche ebenfalls, geradeso wie bei den Pflanzen, von einer Wiederausdehnung des Protoplasten, von „Deplasmolyse" durch irgendeine Art von Turgorregulation gefolgt sein kann[1]).

Der osmotische Druck der Blutkörperchen.

Man muss sich also nach einem anderen Kennzeichen für die osmotischen Eigenschaften der tierischen Zellen umsehen. Der erste, der dafür den Weg wies, war Hamburger[2]). Er zeigte, dass, wenn man einige Tropfen defibrinierten Rinderblutes in Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration fallen lässt, die Körperchen bis zu einer Salzkonzentration von etwa 0·58% herab scheinbar intakt zu Boden sinken und unter der klaren Lösung ein rotes Sediment bilden, dass dagegen unterhalb von 0·58% Salz Hämoglobin aus den Körperchen austritt und die Lösung rötlich färbt. Daraus folgt nun zwar nicht, wie man ursprünglich meinte, dass der Inhalt der Blutkörperchen mit einer 0·58%igen Kochsalzlösung isotonisch ist, und dass der beginnende Farbaustritt geradeso gut als Kriterium für die Erreichung der isotonischen Grenzkonzentration zu gelten hat, wie die beginnende Plasmolyse; vielmehr ist leicht zu zeigen, dass die Blutkörperchen erst um ein gewisses Mass aufgeschwollen, also lädiert sein müssen, ehe sie von ihrem gefärbten Inhalt etwas hergeben, und darum zeigt der Farbaustritt auch nicht die Isotonie des Mediums, sondern einen von der Resistenz der Körperchen bestimmten Grad von Hypotonie an. Wohl aber vermag die Methode von Hamburger ebenso anschaulich wie die plasmolytische Methode von de Vries (S. 51 u. 52) die Gültigkeit der van't Hoffschen Theorie der Lösungen zu demonstrieren. Darin liegt auch die grosse historische Bedeutung dieser Versuche an den Blutkörperchen, durch welche zum ersten Male die Errungenschaften der physikalischen Chemie in das Gebiet der Physiologie der Tiere hineingetragen wurden.

Wenn man nämlich statt des Kochsalzes andere indifferente Stoffe

---

[1]) Massart, Arch. de Biologie **9**, 515 (1889). Mouton, Compt. rend. de l'Acad. des sciences **125**, 407 (1897). Siehe auch: Yasuda, Journ. of the College of Science, Imperial University Japan **13**, 101 (1900).

[2]) du Bois-Reymonds Archiv 1886, 466; 1887, 31. Zeitschr. f. physik. Chemie **6**, 319 (1890).

löst und diejenigen Konzentrationen ausprobiert, welche durch Hämoglobinaustritt Rötung der Lösung hervorrufen, so erweisen sich alle diese Grenzlösungen als untereinander isotonisch; die in ihnen enthaltenen Stoffmengen stehen zueinander im Verhältnis der Molekulargewichte, und die Gefrierpunktserniedrigungen sind untereinander gleich. Folgende Tabelle enthält einige der von Hamburger am Rinderblut gewonnenen Werte:

Substanz	Mol.-Gew.	Grenzkonzentration
$NaCl$	58·5	0·585%
KNO_3	101·1	1·00
$NaBr$	102·9	1·02
NaJ	149·9	1·55
KJ	166·0	1·65

Der Hämoglobinaustritt als Mass der Resistenz der Blutkörperchen.

Nimmt man nun statt Rinderblut das Blut anderer Tiere, so findet man häufig ganz andere Grenzkonzentrationen. Das liegt aber nicht in jedem Fall daran, dass der osmotische Druck dieser Zellen erheblich von dem der Rinderblutzellen verschieden ist; denn man findet die Abweichungen auch dann, wenn man nur Blute von Säugern untereinander vergleicht, und von deren Sera wissen wir ja, dass sie alle ungefähr den gleichen osmotischen Druck haben. Die grosse Verschiedenheit der Konzentrationen, in denen Farbaustritt zustande kommt, liegt vielmehr darin begründet, dass die Blutkörperchen der verschiedenen Tiere gegen osmotische Einflüsse sehr verschieden resistent sind. Daher beginnt bei den menschlichen Blutkörpern der Hämoglobinaustritt im allgemeinen erst bei 0·45% $NaCl$, bei den Körperchen vom Pferd schon bei 0·68%.

Quellung und Schrumpfung der Blutkörperchen.

Dass aber der Inhalt all dieser Zellen trotzdem die gleiche Spannung hat, gerade so wie ihr Serum, das lässt sich folgendermassen beweisen. Für die Pflanzenzellen gilt diejenige Lösung als isotonisch — wenn auch nicht als isosmotisch, wegen der verschiedenen Summanden der Gesamtspannung, wie Quellungsdruck, Zentraldruck, osmotischer Druck, elastischer Druck —, welche das Zellvolumen eben durch Wasserentzug zu verkleinern vermag; das Kennzeichen des Entzuges ist meistens die Plasmolyse. Ganz ebenso lässt sich der Innendruck der tierischen Zellen bestimmen, falls geringfügige Volumenänderungen mit ausreichender Genauigkeit gemessen werden können. Das gelingt nun bei den Blutkörperchen, wenn man nicht die einzelne Zelle, sondern grössere Massen zugleich dem Einfluss verschieden konzentrierter Lö-

sungen unterwirft, in einem Verfahren, das zuerst von Gryns[1]) und Hedin[2]) angegeben, sodann von Koeppe[3]) zu einer handlichen Methode modifiziert wurde. Das Prinzip dieses Verfahrens ist folgendes: ein bestimmtes Quantum Blut wird in einem graduierten Thermometerrohr zentrifugiert, und die Höhe der sich absetzenden Blutkörperchensäule gemessen; genau das gleiche Blutquantum wird sodann mit verschieden konzentrierten Kochsalzlösungen versetzt und wiederum zentrifugiert. Diejenige Lösung, welche eine Blutkörperchensäule von der gleichen Höhe liefert, wie das unverdünnte Blut, ist mit dem Körperchceninhalt isotonisch.

Der Hämatokrit.

Im einzelnen gestaltet sich die Messung folgendermassen: man benutzt ein Röhrchen von der in Fig. 15 dargestellten Form, den sogenannten Hämatokrit. An seine trichterförmige Erweiterung wird mittels eines Gummischlauchs eine Pravazsche Spritze angeschlossen. Dann saugt man zuerst Zedernöl an und benetzt damit die Wände der Kapillare; dadurch wird verhindert, dass das nachträglich angesogene Blut gerinnt. Dieses wird nun ungeronnen zentrifugiert und die Höhe der sich abscheidenden Blutkörperchensäule bestimmt. Danach werden in verschiedene untereinander gleiche Hämatokrite die gleichen Blutquanten eingesaugt, wie das erste Mal, sodann wird das Äussere der Röhrchen von daranhängendem Blut gesäubert; endlich saugt man die verschieden konzentrierten Salzlösungen in den trichterförmigen oberen Ansatz hinein und verschliesst das Röhrchen am unteren Ende. Nunmehr rührt man oben im Trichter die Mischung mit einer Nadel gut durch, verschliesst und zentrifugiert bis zu konstantem Volumen. Verwendet man eine gute Zentrifuge, so gelingt es, die Blutkörperchen vollkommen von ihrem Zwischenmedium, Plasma, resp. Lösung, zu trennen, was sich darin kundgibt, dass die Blutkörperchensäule lackfarben erscheint, weil die Blutkörperchen sich so eng aneinander schliessen, dass die ganze Schicht annähernd homogen wird[4]).

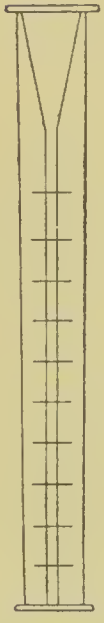


Fig. 15.

Mit diesem Verfahren kann man nun feststellen, dass die Blutkörperchen aller Säugetiere, mögen sie auch in verschieden konzentrierten Lösungen Farbstoffaustritt zeigen, bei der gleichen Konzentration von

[1]) Pflügers Arch. **63**, 86 (1896).

[2]) Skandinav. Arch. f. Physiol. **2**, 134 u. 360 (1892) u. **5**, 207 (1895). Pflügers Arch. **60**, 360 (1895).

[3]) Du Bois-Reymonds Arch. 1895, 154.

[4]) Koeppe, Pflügers Arch. **107**, 183 u. 187 (1905).

0·9—1·0% Kochsalz dasselbe Volumen, wie im unvermischten Blut haben, während es in schwächeren Lösungen grösser, in stärkeren kleiner ist. Der Blutkörpercheninhalt ist also isotonisch mit einer 0·9- bis 1·0%igen Kochsalzlösung, wie auch das Blutserum der Säuger sich als isotonisch mit dieser gleichen Lösung zeigte (S. 29). Die Blutkörperchen und ihr Medium sind also untereinander isotonisch.

Dasselbe Verfahren kann auch zur Untersuchung des Innendrucks anderer freier Zellen, wie Leukozyten oder Spermatozoen, Verwendung finden (Hamburger)[1]).

Quellung und Schrumpfung ganzer Organe und Organismen.

Hat man es nicht mit einzelnen Zellen, sondern mit ganzen Gewebsverbänden oder gar ganzen Tieren zu tun, so ist es das bequemste, die Wasserabgabe durch Hypertonie, die Wasseraufnahme durch Hypotonie des Mediums mit der Wage festzustellen. So beobachtete Nasse[2]) schon vor mehr als 30 Jahren, dass Froschmuskeln in den Lösungen verschiedener Natriumsalze von äquivalenter Konzentration ungefähr gleiche Gewichtsänderungen erleiden, und neuerdings wies Loeb[3]) bei ähnlichen Experimenten darauf hin, dass die Tatsache der gleichsinnigen Gewichtsveränderung unter dem Einfluss äquivalenter Lösungen eine Illustration zu van't Hoffs Theorie bildet. Die Versuche ergaben, dass im allgemeinen die Froschmuskeln in einer Kochsalzlösung von 0·65—0·72% keine Gewichtsänderung erleiden[4]); von dieser „physiologischen Kochsalzlösung" war schon einmal (S. 29) die Rede.

Auch andere Organe sind in ähnlicher Weise untersucht worden. So machte Bottazzi[5]) darauf aufmerksam, dass die Hirne von Selachiern, welche vom Meerwasser aus Gründen, die nach den früheren Erörterungen (S. 30) leicht ersichtlich sind, gut konserviert werden, in der bekannten zur Fixierung benutzten Müllerschen Lösung starke Risse bekommen, weil diese, nach dem üblichen Rezept hergestellt, für das Selachiergewebe hypotonisch ist. Daraus ergibt sich die Lehre, dass der osmotische Druck der Konservierungsflüssigkeiten zum mindesten nicht als gleichgültig angesehen werden darf.

Endlich kann man an intakten Meerestieren zeigen, dass sie an Gewicht zunehmen, wenn man das Meerwasser verdünnt, dass sie abnehmen, wenn man es konzentriert, und auf die Weise feststellen, dass

---

[1]) Engelmanns Arch. 1898, 317.
[2]) Pflügers Arch. 2, 97 (1869).
[3]) Pflügers Arch. **69**, 1 (1897).
[4]) Siehe auch: Overton, Pflügers Arch. **92**, 115 (1902).
[5]) Archives ital. de biologie **28**, 61 (1897).

die Gesamtheit ihrer Gewebe mit dem Meerwasser isotonisch ist[1]). Auch ganze Froschlarven, die man in 0·8 %ige Kochsalz- oder in 8 %ige Rohrzuckerlösung bringt, schrumpfen innerhalb 24 Stunden sichtlich ein, so dass sie in ihrer Haut förmlich wie in einem zu weiten Kleide schlottern[2]). —

Die isotonische Konzentration als Mass des osmotischen Druckes bei tierischen Zellen.

Es bleibt nunmehr noch die Frage zu erörtern, inwieweit eine aufgefundene isotonische Konzentration ein Mass für den osmotischen Druck der tierischen Protoplasten darstellt. Bei der Untersuchung der Pflanzenzellen stellten wir ja fest, dass neben dem osmotischen Druck dort in den Isotoniewert noch der Quellungsdruck, der Zentraldruck und der Turgeszenzdruck mit eingehen. Die letzten zwei kann man nun hier bei den tierischen Zellen im allgemeinen wohl ausser Acht lassen. Der Zentraldruck verlangt ja nur bei ausserordentlich kleinen Zellformen Berücksichtigung. Und eine Turgeszenz wie bei den pflanzlichen Objekten existiert hier nicht wegen des Mangels elastischer Zellmembranen. Man könnte einen Ersatz derselben vielleicht in den bindegewebigen Kapseln der Organe erblicken, welche von elastischen Fasern durchzogen sind und wohl unzweifelhaft sich in einem Spannungszustand befinden, der auch den tierischen Geweben eine Turgeszenz erteilt[3]); aber, wenn auch genauere Messungen dieser Turgeszenzdrucke ausstehen, so ist es doch wenig wahrscheinlich, dass sie als Korrektionsglied für den meist mehrere Atmosphären betragenden Isotoniewert wesentlich in Betracht kommen. Ebenso wenig hat eine Art negativen Zentraldrucks, welcher nach folgendem Prinzip zustande kommt, eine erhebliche Bedeutung: AB (Fig. 16) sei ein ziemlich weites Rohr, welches unten in ein Gefäss mit Wasser eintaucht; in dem Rohr sei eine poröse Tonplatte C verschieblich, welche zunächst bei B auf dem Niveau des Wassers ruhte, dann aber allmählich bis in die gezeichnete Lage am oberen Ende von AB gehoben wurde und dabei infolge der Adhäsion des Wassers in seiner porösen Masse und infolge der Kohäsion eine Wassersäule von der Höhe CB in die Röhre hinein mitnahm[4]). DE sei ein zweites Rohr, das unten mit einer semipermeablen Membran geschlossen und mit einer Lösung von solcher Konzentration

Der Zentraldruck bei tierischen Zellen.

---

[1]) Quinton, Compt. rend. de l'Acad des sciences **131**, 952 (1900). Bottazzi u. Enriquez, Engelmanns Arch., Suppl. 1901, 109.

[2]) Overton, Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich **44**, 88 (1899).

[3]) Landerer, Die Gewebsspannung in ihrem Einfluss auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Leipzig 1884.

[4]) Siehe dazu: Askenasy, Verhandl. d. naturhistor. mediz. Vereins zu Heidelberg 1895, und Hulett, Zeitschr. f. physik. Chemie **42**, 353 (1903).

gefüllt ist, dass deren osmotischer Druck gerade dem Druck einer Lösungssäule von derselben Höhe gleichkommt, wie sie die Wassersäule in AB hat; C und D liegen also im selben Niveau. In einem nach aussen hin geschlossenen Raum befindet sich solch ein System im Gleichgewicht; also hat das Wasser bei C den gleichen Dampfdruck, wie die Lösung bei D; Wasser und Lösung sind miteinander im Gleichgewicht. Ganz analog ist folgender Fall: ein mit einer semipermeablen Plasmahaut umkleideter Protoplasmatropfen schwebe in einer Lösung, beide haben den gleichen osmotischen Druck. Nun werden drei Spiralen aus elastischem Material mit eng nebeneinander laufenden Windungen, deren Gleichgewichtslagen eine kegelförmige Gestalt haben, an drei Stellen auf

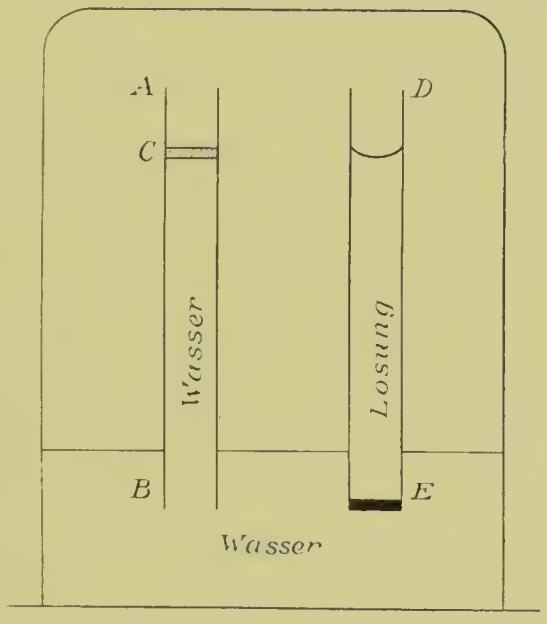


Fig. 16.

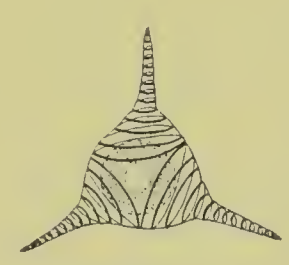


Fig. 17.

die Oberfläche des Protoplasmatropfens gelegt; wenn dessen Masse dem Material der Spirale adhäriert, so wird der ursprünglich kugelige Tropfen zu der Form der Fig. 17 ausgezogen, welche den bekannten Plateauschen Flüssigkeitsfiguren entspricht. Dabei kann, je nach den elastischen Eigenschaften der Spiralen, der Zug auf die Tropfenoberfläche mehr oder weniger kräftig sein, es wird durch die Plasmahaut hindurch mehr oder weniger Wasser ins Innere des Protoplasten eingesogen, und es entsteht eine osmotische Druckdifferenz zwischen aussen und innen, welche durch die elastischen Kräfte der Spiralen äquilibriert wird. Dann entspricht die allein wasserdurchlässige Plasmahaut dem Gasraum des beschriebenen Modells, welcher die im gleichen Niveau gelegenen Flüssigkeiten, Wasser und Lösung, trennt. Die Fig. 17 ist nun das Bild eines Spermatozoons von einer Crustacee Dromia vulgaris,

nach Koltzoff[1]), welcher eine grössere Zahl verschieden geformter Spermatozoen beschreibt, deren Gestalt jedes Mal von der Auflagerung mannigfacher elastischer Gebilde abhängt. Ähnliche elastische Fibrillen bestimmen nach Meves[2]) auch die Form der roten Blutkörperchen und wahrscheinlich vieler anderer Zellen[3]). Die Formgebung durch solche Fasern ist also eine verbreitete Erscheinung. Ihre mögliche Bedeutung für die osmotischen Eigenschaften der Zelle ist aber, wie ich schon hervorhob, jedenfalls nicht hoch zu veranschlagen; dafür sind die elastischen Kräfte der Stützfasern zu unbedeutend.

Der Quellungsdruck bei tierischen Zellen.

Von den am Innendruck beteiligten Komponenten bleibt nun neben dem osmotischen nur noch der Quellungsdruck zu besprechen übrig. Wir sahen, dass er von vornherein nur bei denjenigen Pflanzenzellen vernachlässigt werden darf, bei denen der Protoplast als dünner Wandbelag neben dem grossen zentralen Zellsaftraum praktisch verschwindet (S. 62), dass aber bei allen unvakuolisierten Zellen mit ihm zu rechnen ist. Zu diesen gehören nun auch im allgemeinen die tierischen Zellen, ein grösserer oder geringerer Teil des äusseren osmotischen Druckes kann also bei ihnen von innen her durch Quellungsdruck kompensiert sein. Setzt man dies voraus, so liesse es sich erklären, warum verschiedene Zellsorten, wie Blutkörperchen und Muskeln, ihr Volumen bei weitem nicht umgekehrt proportional dem osmotischen Druck ihres Mediums ändern, wie es der Fall sein müsste, wenn das Protoplasma mit einer wässerigen Lösung zu identifizieren wäre, die von einer semipermeablen Hülle umschlossen ist, sondern warum die Volumenänderungen viel geringfügiger sind[4]). Diese Erscheinung liesse freilich zunächst auch noch die Deutung zu, dass die Zellen nur zum Teil aus einer Lösung, zum anderen Teil aber aus einer festen Gerüstsubstanz bestehen, welche sich an den osmotischen Volumenänderungen überhaupt nicht beteiligen kann, und dass davon die Disproportionalität zwischen Druck und Volumen herrührt (Hamburger). Die genaue Messung der Wasseraufnahme in hypotonischen, der Wasserabgabe in hypertonischen Lösungen führt aber bei den Blutkörperchen von Säugern zu dem Resultat, dass nur etwa 40—50% ihres Volumens aus einer wässerigen Lösung be-

[1]) Biolog. Zentralbl. **23**, 680 (1903).

[2]) Anatom. Anzeiger **24**, 465 (1904) u. **27**, 177 (1905). Verhandl. der anatom. Gesellsch. 1904, 37.

[3]) Siehe darüber: Gurwitsch, Morphologie und Biologie der Zelle 1904, 21.

[4]) Hamburger, Engelmanns Arch. 1898, 317 und 1899, Suppl. 465. Koeppe, ebenda 1899, 504 und 1900, 308. Hamburger, Osmot. Druck u. Ionenlehre, Bd. I, 1902. Overton, Pflügers Arch. **92**, 115 (1902).

stehen können (Hamburger), während die chemische Analyse einen Wassergehalt von etwa 60% ergibt[1]). Danach müsste man also doch einen Teil des Wassers als Quellungswasser auffassen, welches für die osmotischen Ausgleiche nicht disponibel ist; ähnlich scheinen die Verhältnisse auch beim Froschmuskel zu liegen[2]).

Drittes Kapitel.

Die Ionentheorie.

Der abnorme osmotische Druck der Salzlösungen und der isotonische Koeffizient.

Isotonische Lösungen enthalten die gelösten Stoffe im Verhältnis ihrer Molekulargewichte. Dieser Satz konnte in einer grossen Zahl von Fällen durch plasmolytische Experimente verifiziert werden. Aber es gibt eine ganze Klasse von Stoffen, die sich dem Gesetze nicht fügen, fast alle Salze weichen in ihrem Verhalten ab. Bestimmt man ihr Molekulargewicht mit Hilfe der plasmolytischen Methode, so findet man meist einen viel zu kleinen Wert, oder, was dasselbe besagt, die plasmolytischen Grenzkonzentrationen sind viel niedriger, als man erwarten sollte, oder endlich: der osmotische Druck der Salzlösungen ist über Erwarten hoch. Auf dies Verhalten der Salze machte zuerst de Vries[3]) aufmerksam, und er nannte diejenige Zahl, mit der man die gefundene abnorme plasmolytische Grenzkonzentration oder das daraus berechnete zu kleine Molekulargewicht multiplizieren muss, um den theoretisch zu erwartenden Wert für die Konzentration und das aus sonstigen Messungen bekannte und feststehende Molekulargewicht zu erhalten, den „isotonischen Koeffizienten“. Dieser ist also die Zahl, die den Grad der Abweichung von der Norm ausdrückt. Aus einigen der de Vriesschen Versuche ergibt sich die folgende Tabelle, in welcher die theoretischen Werte für die Grenzkonzentration und das Molekulargewicht ebenso berechnet sind, wie früher für die osmotisch normalen Verbindungen (S. 51 und 52).

---

[1]) Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie **25**, 106 (1898), von Hamburger zitiert.

[2]) Overton, l. c.

[3]) Pringsheims Jahrbücher **14**, 427 (1884).

	Mol.-Gew.	beob. Grenzkonzentr.	berechn. Grenzkonzentration	berechn. Molekular-Gewicht	Isoton. Koeffiz.
Rohrzucker	342	6 %			
$NaCl$	58·5	0·65	$\frac{6 \,.\, 58{\cdot}5}{342} = 1{\cdot}03\,\%$	$\frac{0{\cdot}65 \,.\, 342}{6} = 37{\cdot}0$	ca. 1·5
KNO_3	101	1·2	$\frac{6 \,.\, 101}{342} = 1{\cdot}77$	$\frac{1{\cdot}2 \,.\, 342}{6} = 68{\cdot}4$	ca. 1·5
K_2SO_4	174	1·43	$\frac{6 \,.\, 174}{342} = 3{\cdot}05$	$\frac{1{\cdot}43 \,.\, 342}{6} = 81{\cdot}5$	ca. 2·0

Die isotonischen Koeffizienten sind also nicht für alle Salze gleich gross.

Es handelt sich dabei nun nicht um Anomalien, welche für die Beziehung zwischen Salzen und lebenden Zellen charakteristisch sind, sondern um Anomalien, welche die gelösten Salze aufweisen, wie man auch immer ihren Zustand in Lösung untersucht. Bestimmt man den osmotischen Druck nicht durch Plasmolyse, sondern durch Untersuchung der Dampfdruckserniedrigung, der Siedepunktserhöhung, der Gefrierpunktserniedrigung oder direkt mit der Pfefferschen Zelle, immer ist der Druckwert abnorm hoch. Nehmen wir ein Beispiel, das für die Physiologie Bedeutung hat! Der osmotische Druck des Säugetierblutes beträgt bei 0° etwa 7 Atmosphären; isotonisch mit dem Blut ist eine 1%ige Kochsalzlösung (siehe S. 24 u. 29), die bei $-0{\cdot}57°$ gefriert. Die molekulare Konzentration der 1%igen Lösung ist $10 : 58{\cdot}5 = 0{\cdot}17$; 0·17 Mole eines normalen Stoffes entwickeln $0{\cdot}17 \,.\, 22{\cdot}4 = 3{\cdot}8$ Atmosphären, nicht 7, wie das anormale Kochsalz, und erniedrigen den Gefrierpunkt nur um $0{\cdot}17 \,.\, 1{\cdot}85 = 0{\cdot}31°$ und nicht um 0·57°. In diesem Falle verhält sich also das Kochsalz so, als ob ihm nur ein Molekulargewicht von $\frac{22{\cdot}4 \,.\, 10}{7} = 32$ zukäme. Man muss also das berechnete Molekulargewicht $M_{\text{ber.}}$ hier wie vorher bei der Plasmolyse oder in anderen Fällen bei Messungen der Dampfdruckserniedrigung, der Siedepunktserhöhung oder der Gefrierpunktserniedrigung mit einem Faktor i multiplizieren, um das wirkliche Molekulargewicht M zu finden, also:

$$i \,.\, M_{\text{ber.}} = M$$

i entspricht dem de Vriesschen isotonischen Koeffizienten und heisst ganz allgemein wohl auch der van't Hoffsche Faktor.

Die abnorme Dampfdichte.

Dies Verhalten der gelösten Salze erinnert lebhaft an das Verhalten der Gase mit abnormer Dampfdichte. Der Dampf von Ammoniumchlorid, von carbaminsaurem Ammonium, von Phosphorpentachlorid, von

Stickstoffdioxyd hat eine geringere Dichte, als man erwarten sollte, die Stoffe verhalten sich also im Dampfzustand so, als ob ihr Molekulargewicht kleiner geworden wäre, auch für sie gilt: $i \,.\, M_{\text{ber.}} = M$.

Hier bei diesen Körpern lässt sich nun das abnorme Verhalten wirklich auf eine Verkleinerung des Molekulargewichts durch die Verdampfung zurückführen. Zum Beispiel ist im Dampf von reinem NH_4Cl HCl und NH_3 enthalten; man kann die Spaltprodukte dadurch trennen, dass man den Dampf durch ein enges Rohr ausströmen lässt; denn die Effusionsgeschwindigkeit des Ammoniaks ist wegen seines geringeren Molekulargewichts grösser als die des höher molekularen Chlorwasserstoffs, es kommt also zu einer Trennung der Spaltungsprodukte. Der Dampf von PCl_5 ist grünlich gefärbt, weil in ihm als Zersetzungsprodukt neben PCl_3 freies grünliches Chlor, Cl_2, enthalten ist. Und der Dampf von dem an sich farblosen N_2O_4 ist braun durch den Zerfall in das braune NO_2.

Dissoziation und Dissoziationsgrad bei Gasen und Lösungen.

Je höher man den Dampf eines der genannten Stoffe erwärmt, umso abnormer wird die Dampfdichte, offenbar weil immer mehr Moleküle sich spalten, und immer mehr die neuentstandenen Produkte mit kleinerem Molekulargewicht überwiegen. Je höher die Temperatur, umso deutlicher daher die Grünlichfärbung des Phosphorpentachloriddampfes, und umso dunkler braun der Dampf des Stickstoffdioxyds. Steigert man die Temperatur immer weiter, so gelangt man zu einem Maximum der „Dissoziation", wie St. Claire Deville den Vorgang genannt hat, d. h. zu einem Minimum der Dichte und des Molekulargewichts, ein Stadium, das dann erreicht sein muss, wenn sämtliche Moleküle dissoziiert sind. Die Dichte des Chlorammoniums ist dann nur halb so gross, als sie sein sollte, weil die Zahl der Moleküle sich verdoppelt hat, die Dichte des carbaminsauren Ammoniums nur ein Drittel, weil das Salz zerfällt nach der Formel:

$$NH_2COONH_4 = NH_3 + NH_3 + CO_2 .$$

i hat also in dem einen Fall den maximalen Wert von 2, im anderen den von 3 angenommen. Bevor dieses äusserste Stadium erreicht ist, bestehen ungespaltene Moleküle und Dissoziationsprodukte nebeneinander, je nach der Temperatur in verschiedenen Mengenverhältnissen. Bezeichnet man mit α den sogenannten Dissoziationsgrad, d. h. den Bruchteil eines Moles Dampf, der gespalten ist, und mit n die Anzahl von Spaltungsprodukten, die aus jedem Molekül entstehen, so vermehrt sich durch die Dissoziation die Zahl der Teilchen in dem einen Mol Dampf im Verhältnis von 1 auf $n\alpha + (1 - \alpha)$: es wird also:

$$i = n\alpha + (1 - \alpha)$$

oder:

$$i = 1 + (n - 1)\alpha .$$

Der Dissoziationsgrad ist danach:

$$\alpha = \frac{i - 1}{n - 1} .$$

Ist i in dem genannten extremen Fall beim Ammoniumchlorid gleich 2 geworden, so ist $\alpha = \frac{2 - 1}{2 - 1} = 1$, also sind sämtliche Moleküle des Mols gespalten.

Was sich durch Erhöhung der Temperatur erreichen lässt, eine Zunahme der Dissoziation, das leistet meist ebenso eine Verdünnung des Dampfes. Und darin stimmt das Verhalten der Stoffe mit abnormer Dampfdichte mit dem der Salze überein. Auch bei ihnen steigt i mit der Verdünnung zu einem Maximum an. Drückt man i durch das Verhältnis $\frac{\Delta_{beob.}}{\Delta_{ber.}}$ aus, was ja dem Verhältnis $\frac{M}{M_{ber.}}$ vollkommen analog ist, so findet man für Kochsalzlösungen z. B. folgendes:

Prozentgehalt	Molengehalt	$\Delta_{beob.}$	$\Delta_{ber.}$	i
1·168	0·200	0 690	0·317	1·865
0·995	0·171	0·592	0·316	1·871
0·989	0·169	0·590	0·313	1·887
0·981	0·168	0·588	0·311	1·892
0·876	0·150	0·539	0·278	1·942
0·740	0·127	0·464	0·235	1·974

In ganz verdünnten Kochsalzlösungen wird schliesslich $i = 2$, wie beim Ammoniumchloriddampf. Diese Analogie nun begründet die Hypothese, auch eine Spaltung der Salze anzunehmen. Für $\alpha = 1$ und $i = 2$ wird n auch gleich 2; $NaCl$ würde also in zwei Bestandteile zerfallen. Es fragt sich, in was für welche.

Um eine Dissoziation nach der Gleichung:

$$NaCl + HOH = NaOH + HCl ,$$

also um eine „hydrolytische Spaltung“ kann sich's nicht handeln, weil HCl und $NaOH$ nicht nebeneinander bestehen können, im Gegenteil sich ausserordentlich schnell und unter Wärmeentwicklung miteinander zu Kochsalz vereinigen. Es kann sich also nur um eine Dissoziation in Na und Cl handeln, und doch können die Dissoziationsprodukte nicht Natrium und Chlor von der gewöhnlichen Art sein. Denn Chlor

ist ein deutlich riechendes, leicht austreibbares Gas, Natrium ein mit Wasser heftig reagierendes Metall; Chlorgas besteht ausserdem aus Molekülen Cl_2, während wir hier bei der Dissoziation in Lösung nach dem ganzen physikalischen Verhalten mit einzelnen Chloratomen Cl rechnen müssen. Die Dissoziationsprodukte des Kochsalzes und überhaupt der Salze sind also Stoffe ganz eigener Art. Ihre Anwesenheit ist aus später zu erörternden Gründen nicht ohne weiteres nachweisbar; nur das Verhalten der Lösungen, das vielfach der Art ist, dass es sich allein aus dem Vorhandensein mehrerer Sorten von Stoffen trotz der ursprünglichen Auflösung nur einer einzigen reinen Verbindung erklären lässt, deutet auf die faktische Existenz der Dissoziation hin.

Die additiven Eigenschaften der Salzlösungen als Merkmale der Dissoziation.

Einige Beispiele sollen das veranschaulichen: Mit den Lösungen verschiedener Baryumsalze, mit dem Chlorid, dem Nitrat, dem Hydroxyd oder sonst irgend einem lässt sich bekanntlich gleich gut Schwefelsäure durch die Bildung von Baryumsulfat nachweisen; das Baryum wirkt demnach in den Lösungen so, als ob es allein für sich vorhanden wäre, gar nicht gebunden an irgend einen Säurerest. Oder fügt man zu 20 ccm der tief violettblauen Lösung von 60 g kristallisiertem Kobaltchlorid in 100 ccm Alkohol 100 ccm Wasser hinzu, so geht die blaue Farbe in Rosa über; genau die gleiche Nuance Rosa von der gleichen Intensität entsteht, wenn man 20 ccm der purpurroten Lösung von 73 g Kobaltnitrat in 100 ccm Alkohol auch mit 100 ccm Wasser versetzt. Das liegt daran, dass in den beiden wässerig-alkoholischen Lösungen nachweislich gleich viel dissoziiertes Kobalt enthalten ist, das vorher sozusagen latent war, und nun die rosae Farbe bedingt, während es vorher in den rein alkoholischen Lösungen, die sich osmotisch normal verhalten, in den undissoziierten Molekülen gebunden war, die einerseits die blaue, andererseits die purpurne Farbe bedingen (Noyes und Blanchard)[1]. Die Säurekomponente der Kobaltsalze spielt hier bei der Färbung der wässerigen Lösungen keine Rolle. Umgekehrt ist in anderen Fällen gerade der saure Anteil von Bedeutung; wenn z. B. alle anorganischen Chloride, mag es nun KCl, NH_4Cl oder $CaCl_2$ oder sonst eines sein, mit Silbernitrat eine Fällung geben, so deutet das auf das unabhängige Vorhandensein des Chlorbestandteiles hin. Für die Sonderexistenz von Dissoziationsprodukten spricht es auch, wenn die Differenz der spezifischen Gewichte einer Chlorkalium- und einer äquimolekularen Chlornatriumlösung ebenso gross ist, wie die von Brom-

[1]) Journ. Americ Chemic. Soc. **22**, 726 (1900).

kalium- und Bromnatrium- oder Jodkalium- und Jodnatriumlösungen von gleichem Molengehalt (Traube)[1]). Endlich kann uns auch ein Beispiel von der Reaktionsweise der Organismen an dieser Stelle dienen: die verschiedenen Bromide, die verschiedenen Strychnin- oder Chininsalze haben alle die gleiche arzneiliche oder toxische Wirkung; es ist also belanglos oder nahezu belanglos, ob man KBr oder $NaBr$, salpetersaures oder salzsaures Strychnin einführt; nur auf die Brom- oder Strychninkomponente kommt es an; sie wirken, als wären sie allein für sich vorhanden.

Aus alldem geht also mit Deutlichkeit hervor, dass sich die Eigenschaften einer Salzlösung „additiv" (Ostwald) zusammensetzen; dass die Lösung sich verhält wie ein „binäres Gemisch", wie eine Lösung von zwei verschiedenen Stoffen, vorausgesetzt, dass die Dissoziation in zwei Komponenten erfolgt.

Dissoziation von Säuren und Laugen.

Wie die Salze äussern sich noch die Säuren und die Laugen. Auch ihre Lösungen geben abnorme osmotische Drucke, abnorme Gefrierpunktserniedrigungen, abnorme Siedepunkte, auch sie besitzen additive Eigenschaften. Die Säuren wirken nur deshalb in vielfacher Hinsicht gleichmässig, weil sie, die Wasserstoffverbindungen, das Dissoziationsprodukt H wie die Chloride das Produkt Cl bilden; die Laugen gehören in eine Gruppe zusammen, weil ihre Reaktionen von dem Radikal OH als Dissoziationsprodukt abhängen, das trotz seiner Komplexität, seiner Zusammensetzung aus zwei Atomen, ebenso für sich bestehen muss, wie H oder Br oder Ba. Es existieren als Spaltprodukte also nicht bloss einzelne Atome, sondern auch Atomkomplexe, eben wie das Hydroxyl oder wie das SO_4 der Sulfate, das allgemein, unabhängig von seinem zugehörigen Metall, mit Baryumnitrat reagiert, oder wie NH_4 oder wie das Chininradikal.

Die Lösungen mit abnormem osmotischen Druck sind Elektrolytlösungen.

Salze, Säuren und Laugen, die Stoffe, die sich osmotisch abnorm verhalten, und ganz allein sie sind nun noch durch ein gemeinsames Merkmal ausgezeichnet. In Wasser gelöst, leiten sie den elektrischen Strom, indem sie selbst zersetzt werden; sie sind Elektrolyte oder Leiter zweiter Klasse (Faraday). Die Zersetzungsprodukte scheiden sich dabei je nach ihrer chemischen Natur an der positiven oder an der negativen Elektrode, an der Anode oder an der Kathode aus und heissen deshalb seit Faraday „Anionen" und „Kationen" und mit einem gemeinsamen Namen „Ionen". Ohne dass sie zur Ausscheidung gelangen, ist kein Stromdurchgang durch einen Elektrolyten möglich.

[1]) Zeitschr. f. anorg. Chemie 3, 1 (1892).

Die Leitfähigkeit der Elektrolytlösungen.

Wie die Leiter erster Klasse, so setzen auch die zweiter Klasse dem elektrischen Strome einen Widerstand entgegen, der hier vor allem von der Konzentration des Elektrolyten abhängig ist; im allgemeinen ist der Widerstand eines bestimmten Lösungsvolumens umso geringer, sein reziproker Wert, die Leitfähigkeit, umso grösser, je konzentrierter die Lösung ist. Die Messungen dieser Leitfähigkeit haben, wie sich sogleich zeigen wird, für das Verständnis des physiko-chemischen Verhaltens der Elektrolyte eine eminente Bedeutung. Wir müssen uns deshalb mit der Methode der Messung kurz befassen.

Den Widerstand einer Elektrolytlösung kann man wie den einer metallischen Leitung nach der Methode der Wheatstoneschen Brücke bestimmen; nur eine Modifikation der gewöhnlichen Anordnung ist notwendig. Man kann keinen konstanten Strom durch die Verzwei-

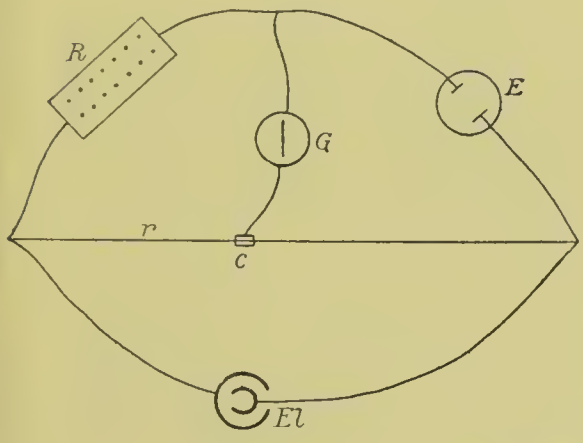


Fig. 18.

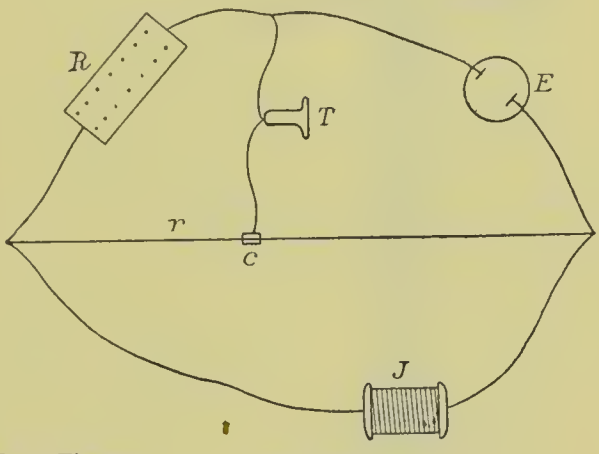


Fig. 19.

R = Rheostat, *El* = Element.

gungen treiben (Fig. 18), weil durch ihn der Elektrolyt (E) zersetzt, also sein Widerstand geändert würde, sondern man benutzt statt dessen den indifferenten Wechselstrom, den ein Induktorium (J) (Fig. 19) liefert. (Methode von Kohlrausch.) Dann kann man aber als Nullinstrument in der Brücke kein Galvanometer (G) brauchen, weil dieses auf einen Wechselstrom wegen der Trägheit des Magneten nicht zu reagieren vermag, sondern man schaltet statt seiner ein Telephon (T) ein, welches schweigt, wenn durch die Brücke kein Strom fliesst, wenn also durch Verschiebung des Kontaktes c auf dem Rheochorddraht r das Verhältnis der durch den Brückendraht abgeteilten vier Widerstände durch die Gleichung $W_1 : W_2 = W_3 : W_4$ definiert ist[1]).

[1]) Noch zweckmässiger ist es, in der Messanordnung die Stellungen von Telephon und Induktorium miteinander zu vertauschen. Siehe hierüber, sowie über die folgenden Bemerkungen zur Methodik genauere Angaben bei Ostwald-Luther Physikochemische Messungen, Leipzig 1902, 395.

Das Gefäss, das den Elektrolyten samt den Stromzuführungen enthält, das sogenannte „Widerstandsgefäss", taucht man in einen Thermostaten; denn die Temperatur muss für alle vergleichenden Messungen die gleiche sein, da der Temperaturkoeffizient der Leitfähigkeit sehr gross ist; er beträgt für 1° Temperatursteigerung im Mittel etwa 2,5%. Die Form des Gefässes (nach Arrhenius) stellt Fig. 20 dar. Die im Querschnitt gezeichneten Elektroden (e) bestehen aus Blechen von platiniertem Platin, d. h. von Platin, auf dem durch Elektrolyse fein verteiltes Platinschwarz abgeschieden worden ist. Die Bleche sind durch Platindrähte mit Glasröhren verbunden, welche mit Quecksilber (q) gefüllt sind. In das Quecksilber tauchen die Leitungsdrähte ein.

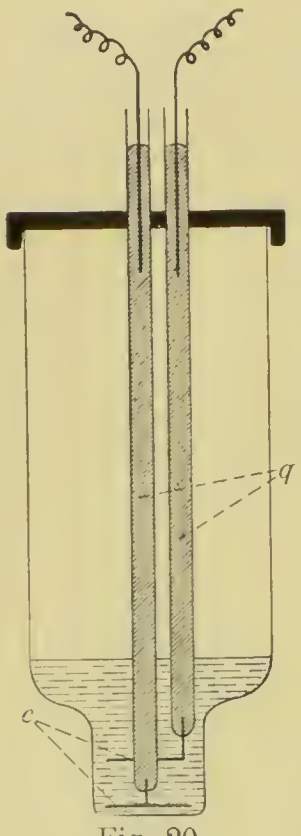


Fig. 20.

Der Widerstand des Elektrolyten im Widerstandsgefäss sei nun W_4. Sind dann W_1, W_2 und W_3 die Widerstände des Rheostaten und der durch den Kontakt c abgeteilten Strecken des Rheochorddrahtes, so ist W_4, also auch sein reziproker Wert, die Leitfähigkeit des eingeschalteten Elektrolyten bekannt. Man misst allgemein die Widerstände in Ohm.

Spezifische und molekulare Leitfähigkeit.

Bringt man nun nacheinander verschieden verdünnte Lösungen eines und desselben Elektrolyten zwischen die Elektroden, so erhält man eine Reihe von Leitfähigkeitswerten, die, nach steigenden Konzentrationen geordnet, gleichfalls ansteigen, wie das ja schon gesagt wurde. Man bezeichnet diese Werte als „spezifische Leitfähigkeiten", falls die Elektroden des Widerstandsgefässes 1 cm voneinander entfernt sind und je 1 qcm Querschnitt haben. „Molekulare Leitfähigkeiten" nennt man dann die Quotienten aus den spezifischen Leitfähigkeiten und den zugehörigen Molengehalten des zwischen den Elektroden befindlichen Kubikzentimeters. Von der Bedeutung dieser Werte kann man sich nach Ostwald folgendermassen eine anschauliche Vorstellung machen: man stelle sich ein Widerstandsgefäss vor, dessen Elektroden in 1 cm Abstand voneinander stehen und so gross sind, dass von der Lösung, deren molekulare Leitfähigkeit man bestimmen will, gerade dasjenige Quantum zwischen ihnen Platz hat, in dem ein ganzes Mol enthalten ist. Die Leitfähigkeit dieses Quantums ist alsdann die molekulare.

Es zeigt sich nun, dass, wenn man die molekularen Leitfähigkeiten bei verschiedenen Konzentrationen bestimmt, die gefundenen Werte im

allgemeinen umso grösser sind, je kleiner die Konzentrationen. Daraus geht hervor, dass eine und dieselbe Elektrolytmenge den Strom umso besser leitet, auf je mehr Lösungsmittel Wasser sie verteilt ist (Kohlrausch). Die folgende Tabelle[1]) gibt dafür einige Beispiele; in ihr sind die molekularen Leitfähigkeiten mit μ bezeichnet, und jeder μ-Wert ist mit einem Index versehen, welcher angibt, in wieviel Litern 1 Mol der betreffenden gelösten Substanz enthalten ist. Die Messungen sind bei 18° angestellt.

μ_v	*KCl*	*NaCl*	*LiCl*	
μ_1	98·2	74·4	63·2	19·7
μ_{10}	111·9	92·5	82·9	10·7
μ_{100}	122·5	102·8	93·6	4·9
μ_{1000}	127·6	107·8	98·5	
μ_{2000}	128·3	108·5	99·3	2·2
μ_{5000}	129·1	109·2	100·2	
μ_{10000}	129·5	109·7	100·7	

Arrhenius' Theorie der elektrolytischen Dissoziation.

Aus der Tabelle lässt sich ablesen, dass der Wert der molekularen Leitfähigkeit einem Maximum zustrebt, das bei Verdünnungen von 5—10000 Litern schon annähernd, bei unendlicher Verdünnung im Werte für μ_∞ vollständig erreicht wird; dieses Hinstreben auf ein Maximum zeigt sich am deutlichsten, wenn man das Abnehmen der Leitfähigkeitsdifferenzen bei gleichmässig fortschreitender Verdünnung beachtet, wie es in der letzten Kolumne der Tabelle für die Leitfähigkeitswerte beim Lithiumchlorid angegeben ist. Zur Erklärung dieses Verhaltens stellte Arrhenius die Hypothese auf, dass nur ein bestimmter, mit dem Grad der Verdünnung zunehmender, „aktiver" Anteil eines Elektrolyten sich an der Stromleitung beteiligt, dass bei unendlicher Verdünnung aber die ganze Masse aktiv geworden ist, und darum die Elektrizität dann am besten den Elektrolyten passieren kann. Die Aktivierung sollte durch Spaltung der gelösten Moleküle zustande kommen, aber ohne die Kraft des elektrischen Stroms, vielmehr durch eine schon vorausgehende, von selbst erfolgende Umwandlung der Stoffe bei ihrer Auflösung. Die Spaltungsprodukte seien die Leiter des elektrischen Stroms, die Ionen von Faraday. Diese Hypothese von dem Zerfall der Moleküle von scheinbar äusserst stabilen Verbindungen in Produkte, die nie ein Chemiker bis dahin in Händen gehabt hatte, und deren Existenz darum anfangs nur ganz wenigen einleuchtete, stützte kurze Zeit später Arrhenius[2]) selbst, indem er ihr als weitere

[1]) Nach Ostwald, Grundriss d. allgem. Chemie 1899, 385.

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie 1, 631 (1887).

Basis die eben von van't Hoff veröffentlichte Theorie der Lösungen gab, der sich gerade das Verhalten der Elektrolyte, der Salze, Säuren und Laugen bis dahin nicht hatte einfügen wollen; gerade die Abweichungen in deren Verhalten, welche in dem bis dahin rätselhaften van't Hoffschen Faktor ihren zahlenmässigen Ausdruck gefunden hatten, klärte mit einem Male Arrhenius' Hypothese von der „elektrolytischen Dissociation" auf, und damit erweiterte sich das Anwendungsgebiet von van't Hoffs Gesetzen ins Ungemessene.

Schon in den vorausgehenden Seiten habe ich gezeigt, wie sich das abnorme osmotische Verhalten der Salze, Säuren und Laugen durch die Voraussetzung einer Dissoziation erklären lässt; Arrhenius bewies, dass die Dissoziationsprodukte mit den Leitern der Elektrizität, mit den Ionen, identisch sind, dass „freie" Ionen präformiert, unabhängig von dem Durchgang eines Stromes, in einer Elektrolytlösung existieren. Sein Beweis war der folgende: Aus dem van't Hoffschen Faktor i, der für eine Elektrolytlösung von der Verdünnung v Liter durch das Verhältnis von $\frac{\Delta_{\text{beob.}}}{\Delta_{\text{ber.}}}$ oder von $\frac{P_{\text{beob.}}}{P_{\text{ber.}}}$ (P = osmotischer Druck) gegeben ist, lässt sich der Dissoziationsgrad α berechnen:

$$\alpha = \frac{i-1}{n-1}.$$

Ist ferner bei der Verdünnung von v Litern der Bruchteil α_1 eines Mols aktiviert, also „elektrolytisch dissoziiert", in Ionen gespalten, bei der Verdünnung $v = \infty$ aber das ganze Mol, so müssen die Gleichungen gelten:

$$\mu_v = \alpha_1 \cdot \mu_\infty$$

und:

$$\alpha_1 = \frac{\mu_v}{\mu_\infty}.$$

Ist nun der aktivierte Anteil des gelösten Stoffes derselbe wie sein dissoziierter Anteil, dann ist $\alpha = \alpha_1$. Es müssen dann also zwei völlig voneinander unabhängige Wege existieren, um α oder, was auf dasselbe hinauskommt, i zu berechnen. Führen beide Wege zu dem gleichen Endresultat, dann ist die Voraussetzung der Identität von Dissoziationsprodukten und Ionen zur Tatsache geworden.

Die folgende Tabelle[1]) enthält für eine Reihe von Lösungen je drei Werte von i; der erste ist als isotonischer Koeffizient durch Plasmo-

[1]) Nach Nernst, Theoretische Chemie, 2. Aufl. 1898, 351.

lyseversuche gewonnen, der zweite aus dem Verhältnis $\frac{\Delta_{beob.}}{\Delta_{ber.}}$ und der dritte aus der Gleichung:

$$i = 1 + (n - 1)\,\alpha = 1 + (n - 1)\frac{\mu_v}{\mu_\infty}.$$

	n	c	i_I	i_{II}	i_{III}
Rohrzucker	0	0·3	1·00	1·08	1·00
KCl	2	0·14	1·81	1·93	1·86
$Mg(SO_4)$	2	0·38	1·25	1·20	1·35
$LiCl$	2	0·13	1·92	1·94	1·84
$Ca(NO_3)_2$	3	0·18	2·48	2·47	2·46
$K_4(FeCy_6)$	5	0·356	3·09	—	3·07

In der Tabelle bedeutet n die Zahl der Dissoziationsprodukte eines Moleküls (K_4FeCy_6 spaltet sich z. B. in $4K$ und $1\,FeCy_6$), c die molekulare Konzentration, aus der i zu berechnen ist.

Wie man sieht, stimmen die Werte, der Voraussetzung entsprechend, überein. Bei der Auflösung in Wasser dissoziieren also die Elektrolytmoleküle in die Ionen, die, entgegen den früheren Anschauungen, unabhängig von der Zuleitung eines elektrischen Stromes frei existieren. Sie entstehen relativ um so reichlicher, je verdünnter die Lösung ist. Aus ihrer Anwesenheit erklärt sich das abnorme osmotische Verhalten der Elektrolytlösungen.

Die Ionen als Elektrizitätsträger.

Wenn das so ist, wenn die Ionen frei in der Lösung enthalten sind, ganz so wie irgendwelche anderen gelösten Stoffe, warum hat man sie dann nicht längst isoliert, wie diese? Die Reindarstellung der Ionen sollte doch der einfachste Weg sein, sie nachzuweisen. Dies ist nun aber fast unmöglich[1]) wegen derjenigen Eigenschaft, welche die Ionen einerseits, trotz aller Ähnlichkeit, von den Atomen und als Atome fungierenden Radikalen unterscheidet, und welche sie andererseits eben zu Ionen, zu Leitern der Elektrizität macht. Diese Eigenschaft ist die Ladung mit Elektrizität, die den Ionen anhaftet, bevor noch ihre Lösung mit einer Elektrizitätsquelle in Berührung gekommen ist. Eine ganze Anzahl von Tatsachen spricht für die Existenz dieser Ladung. Hier sei zunächst nur eine Erscheinung erwähnt, die sich am besten durch ihre Annahme erklären lässt.

Leitet man durch eine Kette von der Zusammensetzung $Zn \mid ZnSO_4 \mid Zn$ einen Strom, so löst sich an der einen Elektrode Zink auf und scheidet

[1]) Siehe dazu: Ostwald u. Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie 3, 120 (1889).

sich an der anderen ab. Nach den älteren Anschauungen spaltet der elektrische Strom das Zinksulfat in einen positiven und einen negativen Anteil, an der Kathode scheidet sich das positive Zink ab, das negative SO_4 wandert zur Anode und löst dort Zink auf. Aber man muss erstens in Betracht ziehen, dass schon so minimale elektromotorische Kräfte ausreichen, um die Elektrolyse in Gang zu bringen, dass deren Fähigkeit zur Spaltung des Salzes zweifelhaft ist; man muss zweitens bedenken, dass der osmotische Druck der Lösung während des Stromdurchgangs keine Änderung erfährt, die auf die Spaltung hindeutete; drittens — und das ist die Hauptsache — beginnt die Elektrolyse sofort, es scheidet sich sofort Zink ab, und löst sich sofort Zink auf. Wäre die frühere Ansicht richtig, so müsste das an der Kathode durch Spaltung entstandene SO_4 momentan die Strecke bis zur Anode durchwandern; tatsächlich ist die Fortbewegung der Anionen aber recht langsam, wie man am besten sehen kann, wenn man Elektrolyte elektrolysiert, welche gefärbte Anionen geben. Wenn man z. B. durch eine Ferrocyankaliumlösung, über die eine Kochsalzlösung geschichtet sein mag, von oben nach unten einen Strom hindurchschickt, so bewegen sich die gelben $FeCy_6$-Ionen nur sehr langsam nach oben zur Anode. Analog kann man die langsame Bewegung der Kationen etwa mit der Lösung irgend eines Kupfersalzes demonstrieren, die blau gefärbt ist durch die Cu-Ionen und von der Kathode anfangs getrennt sein mag durch irgend eine farblose Elektrolytlösung. Wenn also die Elektrolyse augenblicklich beginnt, so müssen auch von vornherein Kationen an der Kathode, Anionen an der Anode vorhanden sein, die Kationen von vornherein bereit, positive Elektrizität abzugeben, also positiv geladen, die Anionen negativ geladen. Nach dieser Vorstellung gestaltet sich der Prozess der Elektrolyse von Zinksulfat folgendermassen:

Elektrolyse. Werden von einer Batterie aus zwei Zinkelektroden positiv und negativ geladen und in Zinksulfatlösung eingetaucht, so werden von der negativ geladenen Elektrode positiv geladene Zn-Ionen angezogen, sie geben ihre positive Ladung ab, so dass die Negativität der Elektrode vermindert wird, und neue Mengen negativer Elektrizität von der Batterie aus zufliessen können, und die nun entladenen Zinkatome werden zu gewöhnlichem, metallischem Zink; die negativ geladenen SO_4-Ionen werden abgestossen. Umgekehrt an der positiven Elektrode: da werden die negativen SO_4-Ionen angezogen, entladen sich und lösen Zink auf, die positiven Zn-Ionen werden abgestossen. Auf die undissoziierten Moleküle wirkt gar keine Kraft. Das folgende Schema nach Nernst (Fig. 21) veranschaulicht die Vorgänge.

Elektroneutralität der Elektrolytlösungen.

Wenn demnach die Ionen mit Elektrizität behaftete Atome oder Radikale sind, so erhebt sich die Frage, warum eine Elektrolytlösung von ihren elektrischen Eigenschaften im allgemeinen so gar nichts merken lässt. Dafür sind zwei Gründe massgebend, erstens die Art des Dissoziationsvorganges und zweitens die Grösse der Ladung im Verhältnis zur Elektrolytmasse. Wenn ein Salz dissoziiert, so sind die von den Ionen getragenen Gesamtmengen positiver und negativer Elektrizität gleich gross, die Lösung ist also elektrisch neutral. Dissoziiert Kochsalz, so bilden sich positiv geladene Na-Ionen Na^+ und negativ geladene Cl-Ionen Cl^-. Die entgegengesetzten Ladungen zweier Ionen heben einander auf. Dissoziiert $CaCl_2$, so bildet sich eine bestimmte Anzahl positiv geladener Ca-Ionen und die doppelte Anzahl negativ geladener Cl-Ionen. Auch bei diesem Vorgang bleibt die Lösung elektrisch neutral, folglich muss ein Ca-Ion doppelt soviel positive Ladung haben, als ein Cl-Ion negative. Der Dissoziationsvorgang ist daher ausgedrückt durch:

$$CaCl_2 = Ca^{++} + 2\,Cl^-.$$

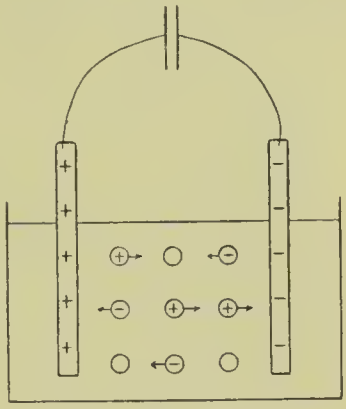


Fig. 21.

Es gibt also ein- und mehrwertige Ionen in bezug auf ihre Ladung. Die Ladung ist aber nichts ganz Konstantes, sondern sie kann an einem und demselben Atom unter verschiedenen Verhältnissen verschieden sein, jedoch so, dass eine Elektrizitätsmenge immer in einem einfachen Zahlenverhältnis zu der anderen steht. $Fe(SO_4)$ dissoziiert in Fe^{++} und $(SO_4)^=$, $FeCl_3$ in Fe^{+++} und $3\,Cl^-$. Die Ferroionen sind hier also chemisch wie elektrisch zweiwertig, die Ferriionen dreiwertig.

Schematisch lässt sich der Ladungs- und Entladungsvorgang wohl am einfachsten darstellen, wenn man ihn als einen chemischen Vorgang auffasst, in dem die Atome oder Radikale eines Moleküls nach dem Gesetz der konstanten und multiplen Proportionen mit masselosen einwertigen geladenen Atomen reagieren, die bei der Entladung der Ionen an den Elektroden wenigstens momentan ein selbständiges Dasein führen können. Solche ursprünglich rein fiktiven elektrischen Atome, auf deren Vorhandensein Helmholtz aus dem Prozess der Elektrolyse schliessen zu müssen meinte, hat Stoney „Elektronen“ genannt. Wenn man die zwei gedachten Elemente als El^+ und El^- bezeichnet, so bestände der Vorgang bei der Abscheidung von Zink an der Kathode z. B. in der Reaktion:

$$2\,ZnEl_2^+ + 4\,El^- = Zn_2 + 4\,El^+El^-.$$

Heute hat man Gründe für die tatsächliche reale Existenz der Elektronen, deren wirklich vorhandene Masse gegenüber der der gewöhnlichen Atome fast verschwindend klein ist, da sie nur $^1/_{2000}$ der Masse des Wasserstoffs zu betragen scheint.

Das Faradaysche Gesetz.

Aus dem aus der Arrheniusschen Theorie abgeleiteten Verhalten der Dissoziationsprodukte in bezug auf ihre Ladung folgt nun unmittelbar das Faradaysche Gesetz, welches aussagt, dass beim Durchgang der gleichen Strommenge durch verschiedene galvanischen Ketten chemisch äquivalente Mengen an den Elektroden abgeschieden werden. Denn an gleichen Elektrizitäts-, resp. Elektronenmengen haften äquivalente Mengen der Elemente, und werden die Elektronen abgespalten, so fallen die Elemente an den Elektroden aus.

Die Grösse der Ionenladung.

Die Mengen von positiver oder negativer Elektrizität, die sich mit den Ionen bewegen, sind nun sehr beträchtlich, und das macht in zweiter Linie begreiflich, dass das Vorhandensein der freien Ionen nicht ohne weiteres nachweisbar ist. Mit einem Grammäquivalent von Ionen wandern nicht weniger als 96540 Coulomb, d. h. wenn ein Grammäquivalent an einer Elektrode zur Abscheidung gebracht werden soll, so müssen dazu 96540 Coulomb in Bewegung gesetzt werden. Wollte man also die *Zn*-Ionen in einer Zinksulfatlösung als solche von den SO_4-Ionen trennen, so brauchte es kolossale Kräfte, um wägbare Mengen Zink gegen die Anziehungskraft der entgegengesetzt geladenen SO_4-Ionen aus der Lösung herauszuholen. Dennoch gelingt es auf einem sehr einfachen Wege, sich von der Existenz der freien, mit Elektrizität behafteten Ionen Rechenschaft zu geben. Grenzt nämlich eine Elektrolytlösung an reines Wasser an, so ist fast stets in der Grenze das Vorhandensein einer elektromotorischen Kraft nachweisbar, welche nach Nernst auf einer minimalen Trennung der Kationen und der Anionen beruht. Denn, Kationen und Anionen haben meistens, entsprechend einer verschiedenen Beweglichkeit im Lösungsmittel (S. 85), ein verschieden grosses Diffusionsbestreben; sei also etwa die Diffusionskonstante (S. 36) für das Kation grösser als für das Anion, so wird ersteres in das reine Wasser vorauseilen und es positiv laden, während durch das Überwiegen der Anionen in der Lösung diese eine negative Ladung annimmt. Aber diese Trennung der entgegengesetzt geladenen Teilchen kann wegen der grossen elektrostatischen Anziehungskräfte, welche bei einer ganz geringfügigen Trennung der Kationen und der Anionen schon auftreten, nie so weit gehen, dass ein analytischer Nachweis der vorausgeeilten Kationen gelingen könnte. Allein durch das Auftreten der elektromotorischen Kraft dokumentiert sich die Trennung.

Auftreten elektromotorischer Kräfte bei der Elektrolytdiffusion.

Überführungszahlen und Wanderungsgeschwindigkeiten der Ionen.

Wenn nun in einer bestimmten Zeit ein Grammäquivalent an den Elektroden zur Abscheidung gelangt, also sowohl an der Anode wie an der Kathode 96540 Coulomb durch die Grenze von Elektrolyt und Elektroden hindurchgehen, so müssen auch durch jeden Querschnitt des Elektrolyts in derselben Zeit 96540 Coulomb passieren. Während diese nun an den Elektroden bloss durch positive oder bloss durch negative Elektrizitätsmengen repräsentiert werden, gehen in einem Elektrolytquerschnitt x Coulomb als positive Ladung in einer Richtung, $96540 - x$ als negative Ladung in der entgegengesetzten Richtung. Ist die Beweglichkeit der positiven und negativen Ionen mit ihren Ladungen gleich gross, so gehen in der Zeiteinheit ebensoviele positive in der einen, wie negative in der anderen Richtung; ist das Verhältnis der Geschwindigkeiten aber, entsprechend einer verschieden starken Reibung am Lösungsmittel, etwa 1 : 7 für positive und negative, so passieren siebenmal mehr negative als positive den Querschnitt. Es fragt sich, inwiefern sich solch eine verschiedene Beweglichkeit der Ionen geltend machen könnte. Bleiben wir beim Verhältnis 1 : 7. Wenn wir uns in dem zwischen den Elektroden befindlichen Elektrolyten einen schmalen Raum um die Kathode durch einen Querschnitt abgegrenzt denken, so verschwindet in einer bestimmten Zeit durch den Transport von 96540 Coulomb 1 Grammäquivalent Kationen, und da dieselbe Anzahl von Coulomb auch durch den gedachten Querschnitt geht, indem $^7/_8$ davon als negative, $^1/_8$ als positive Elektrizität wandert, so kommt in den abgegrenzten Raum hinein nur $^1/_8$ Grammäquivalent Kationen, der Kationenverlust beträgt also $^7/_8$ Grammäquivalent; es wandern aber zu gleicher Zeit auch $^7/_8$ Anionen durch den Querschnitt heraus; es nimmt also die Gesamtkonzentration des Elektrolyts in dem bezeichneten Raum um $^7/_8$ Grammäquivalent ab. Denken wir uns einen ähnlichen Raum an der Anode, so führen die entsprechenden Überlegungen zu dem Schluss, dass dort bei demselben Verhältnis der Wanderungsgeschwindigkeiten 1 : 7 die Konzentration um $^1/_8$ Grammäquivalent sich verringern muss. Man braucht also nur nach Durchgang einer gewissen Strommenge die Lösung, welche die Elektroden umspült, zu analysieren, um in dem Verhältnis der zersetzten Mengen, in dem Verhältnis der zuerst von Hittorf[1]) studierten „Überführungszahlen“ das Verhältnis der „Wanderungsgeschwindigkeiten“ zu gewinnen. Setzen wir 96540 Coulomb $= 1F$, die durch sie zersetzte Elektrolytmenge gleich 1, die Wanderungsgeschwindigkeiten für Kationen u_1, für Anionen v_1, und

[1]) Ostwalds Klassiker, Nr. 21 u. 23.

die Überführungszahlen gleich u und $1 - u$, so bewegen sich beim Transport von $1\,F$ durch einen Querschnitt $F \frac{u_1}{u_1 + v_1}$ Kationen in der einen, $F \frac{v_1}{u_1 + v_1}$ in der anderen Richtung, und es verhält sich:

$$u : 1 - u = F \frac{u_1}{u_1 + v_1} : F \frac{v_1}{u_1 + v_1} = u_1 : v_1.$$

Kohlrauschs Gesetz der unabhängigen Ionenwanderung.

Bei entsprechenden Analysen hat man nun sehr verschiedene Konzentrationsänderungen um die Elektroden gefunden, die auf grosse Differenzen der Wanderungsgeschwindigkeiten hindeuten. Indessen allein aus dem Verhältnis der Überführungszahlen lassen sich Einzelwerte für u_1 und v_1 nicht herleiten. Zu solchen gelangt man aber mit Hilfe des Wertes für μ_∞, der jetzt noch eine neue Bedeutung erhält. Die molekulare Leitfähigkeit bei unendlicher Verdünnung, also bei der Verdünnung, bei der der gelöste Elektrolyt vollständig dissoziiert ist, muss bestimmt sein durch die Wanderungsgeschwindigkeiten der Kationen und Anionen, es muss also sein:

$$\mu_\infty = k(u_1 + v_1) = u + v,$$

wenn u_1 und v_1 die absoluten Wanderungsgeschwindigkeiten bedeuten, u und v ihnen proportionale Werte, die molekularen Leitfähigkeiten der Kationen und Anionen oder die „elektrolytischen Beweglichkeiten", deren Summe die molekulare Leitfähigkeit des ganzen Elektrolyts ist, und k einen Proportionalitätsfaktor. Dann ist weiter, da:

$$\frac{u}{1 - u} = \frac{u_1}{v_1} = \frac{k u_1}{k v_1} = \frac{u}{v} \text{ ist,}$$

$$u = u \cdot \mu_\infty$$

und:

$$v = (1 - u)\,\mu_\infty.$$

Zu diesen in vieler Hinsicht auch für die Physiologie bedeutsamen Werten für u und v führte die Entdeckung Kohlrauschs, dass eben μ_∞ eine additive Grösse ist, die sich bei binären Elektrolyten aus zwei Einzelwerten zusammensetzt (Gesetz von der unabhängigen Wanderung der Ionen). In der folgenden Tabelle[1]) sind die Werte von $\mu_\infty = u + v$ bei $t = 18^0$ für verschiedene Salze verzeichnet, und zwar stehen die Werte auf den Schnittpunkten der horizontalen und vertikalen Reihen, an deren Anfang die Kationen und Anionen der betreffenden Salze angegeben sind. Man sieht, wie die Differenz von zusammen-

[1]) Nach Le Blanc, Lehrbuch der Elektrochemie. 1. Aufl., 66 (1896); umgerechnet auf die hier zugrunde gelegte Widerstandseinheit (siehe S. 78).

gehörigen Wertepaaren konstant ist, also die Differenz von KCl, $NaCl$ so gross wie die von KNO_3, $NaNO_3$, die von KNO_3, KOH so gross wie die von $NaNO_3$, $NaOH$. Daraus ergibt sich die Additivität der einzelnen Werte.

	K	Na	H	Ag
Cl	130·7	109·5	375·2	—
NO_3	125·4	104·2	372·0	115·9
OH	236·0	213·7	—	—
$CH_3 . COO$	99·8	77·6	—	88·2

Aus der Kombination der in der Tabelle verzeichneten Werte für μ_∞ mit den Überführungszahlen ergeben sich dann nach den eben abgeleiteten Gleichungen: $u = n . \mu_\infty$ und $v = (1 - n)\mu_\infty$ u und v, die den absoluten Wanderungsgeschwindigkeiten proportionalen elektrolytischen Beweglichkeiten der Ionen bei 18° nach Kohlrausch[1]):

u für	H	= 318·0	v für	OH	= 174·0
	Li	= 33·44		F	= 46·64
	Na	= 43·55		Cl	= 65·44
	K	= 64·67		Br	= 67·63
	Rb	= 67·6		J	= 66·40
	Cs	= 68·2		NO_3	= 61·78
	NH_4	= 64·4		CNS	= 56·63
	Ag	= 54·02		ClO_3	= 55·03
	$^1/_2$ Ba	= 57·3		$^1/_2 SO_4$	= 70·0
	$^1/_2 Sr$	= 54·0			
	$^1/_2 Ca$	= 53·0			
	$^1/_2 Mg$	= 49·0			

Die Werte für die Geschwindigkeiten stehen vielfach zur Konstitution der Ionen in bestimmten Beziehungen, von denen hier nur die eine Beziehung zur Komplexität erwähnt sei; mit der Komplexität nimmt nämlich die Geschwindigkeit ab, erst rasch, dann langsamer[2]):

v .	$HCOO$	= 54·5 bei t = 25°
	CH_3COO	= 40·8
	C_2H_5COO	= 36·5
	C_3H_7COO	= 32·7
	C_4H_9COO	= 30·7
	$C_5H_{11}COO$	= 29·2

[1]) Ber. d. Berliner Akad. **26,** 586 (1902).

[2]) Siehe Bredig, Zeitschr. f. physik. Chemie **13,** 191 (1894).

Viertes Kapitel.

Die Gleichgewichte in Lösungen.

Ostwalds Verdünnungsgesetz.

Die elektrolytische Dissoziation ist eine Reaktion, welche je nach dem Verdünnungsgrad des gelösten Elektrolyten mehr oder weniger vollständig verläuft; denn bei grossen Verdünnungen ist die Aufspaltung der Moleküle in die Ionen praktisch vollkommen, bei geringen Verdünnungen bleiben die undissoziierten Moleküle in der Überzahl. Das Verhältnis zwischen Ionen und Molekülen bei den verschiedenen Konzentrationen ist im allgemeinen durch die folgende Beziehung geregelt: Ist α der Dissoziationsgrad eines binären Elektrolyten, von dem 1 Mol in v Litern enthalten ist, ist also die Konzentration der Kationen wie die der Anionen $\frac{\alpha}{v}$, die Konzentration der neutralen Moleküle $\frac{1-\alpha}{v}$, so ist das Produkt aus den Ionenkonzentrationen, dividiert durch die Molekülkonzentration, eine Konstante, es ist also:

$$\frac{\frac{\alpha}{v}\cdot\frac{\alpha}{v}}{\frac{1-\alpha}{v}} = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)} = k,$$

oder:

$$\frac{\frac{\mu_v^2}{\mu_\infty^2}}{v\left(1-\frac{\mu_v}{\mu_\infty}\right)} = \frac{\mu_v^2}{\mu_\infty(\mu_\infty-\mu_v)v} = k.$$

Man bezeichnet diese Regel als das Ostwaldsche Verdünnungsgesetz[1]). Zu seiner Illustrierung diene die folgende Tabelle für die Dissoziation der Essigsäure; die Werte in der dritten Kolonne sind die Dissoziationsgrade, in Prozenten ausgedrückt:

v	$\mu_\infty = 388$		$10^5 k$
	μ_v	$\frac{100\,\mu_v}{\mu_\infty}$	
16	6·5	1·67	1·79
32	9·2	2·38	1·82
64	12·9	3·33	1·79
128	18·1	4·68	1·79
256	25·4	6·56	1·80
512	34·3	9·14	1·80
1024	49·0	12·66	1·77

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie 2, 36 (1888).

Dieses Verdünnungsgesetz ist, wie wir weiterhin sehen werden, nur ein Spezialfall des viel allgemeiner gültigen, zuerst von Berthollet erkannten, dann von Guldberg und Waage formulierten Massenwirkungsgesetzes, welches besagt: Wenn zwei Stoffe bei bestimmter Temperatur miteinander in Berührung gebracht werden, so ist das, was sich ereignet, nicht bloss, wie man früher meinte, von den chemischen Eigenschaften der Stoffe bestimmt, die entweder dazu führen, dass die Stoffe sich miteinander verbinden, oder dazu, dass sie reaktionslos nebeneinander bestehen bleiben, sondern es kommt für die Wirkung auch noch auf die sogenannte „aktive Masse" der Stoffe oder, wie wir heute sagen, auf ihre Konzentration an. Denn es ist möglich, dass Stoffe bei einer Konzentration fast vollständig gespalten werden oder sich miteinander verbinden, während bei einer anderen Konzentration grosse Bruchteile unverändert bleiben. Das Massenwirkungsgesetz.

Greifen wir zur Veranschaulichung dessen gleich noch einmal auf die Verhältnisse bei den Elektrolyten zurück: eben die Variabilität des Dissoziationsgrades ist ein Beweis für den Einfluss der aktiven Masse; in den konzentrierten Lösungen bilden sich die undissoziierten Bestandteile aus den Ionen, in den verdünnten Lösungen geschieht es nicht. Bei den Nichtleitern liegt aber die Sache oft nicht anders; in konzentrierten Lösungen wandelt sich z. B. Aceton zu einem guten Teil in Diacetonalkohol um nach der Gleichung:

$$2\,CH_3 . CO . CH_3 = CH_3 . CO . CH_2 . C(CH_3)_2 . OH,$$

in verdünnten Lösungen geht die Reaktion dagegen kaum vor sich[1]). Allerdings ist auch häufig von diesem Einfluss der aktiven Masse auf den Umsatz nichts zu bemerken; wenn man z. B. auf Rohrzucker von beliebiger Konzentration Säure einwirken lässt, so wird er stets total gespalten, und bringt man äquivalente Mengen von einem löslichen Baryumsalz und von Schwefelsäure bei beliebiger Konzentration zusammen, so fällt immer die gleiche Menge Baryumsulfat aus. Typisch äussert sich der Einfluss der aktiven Masse auf den Umsatz nur bei den „umkehrbaren" oder „reversiblen" Reaktionen, wie die genannte Umwandlung von Aceton in Diacetonalkohol eine ist. Denn gerade so, wie sich in konzentrierten Acetonlösungen Diacetonalkohol bildet, so bildet sich umgekehrt in den Lösungen des Alkohols Aceton. Ebenso liegen die Verhältnisse bei den Elektrolyten; denn wenn man eine äusserst verdünnte Essigsäurelösung, in der nur H^+ und CH_3COO^- enthalten sind, eindampft, so geht die früher bei der Auflösung erfolgte Reversibilität.

[1]) Koelichen, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 129 (1900).

Dissoziation mehr und mehr zurück, und es bilden sich undissoziierte Moleküle von $CH_3 . COOH$ neben den Ionen. Von welcher Seite des umkehrbaren Reaktionsprozesses man also ausgehen mag, es entstehen Gemische der verschiedenen sich miteinander umwandelnden Stoffe.

Reaktionsgeschwindigkeit und chemisches Gleichgewicht.

Diese Gemische haben nun, wie gesagt, je nach der Konzentration der ursprünglich ins Reaktionssystem eingeführten Stoffe eine wechselnde Zusammensetzung, und es lässt sich in einigen Fällen von reversiblen Reaktionen gut verfolgen, wovon jedesmal die Zusammensetzung abhängt. Geht man z. B. von einem Gemisch von Äthylalkohol und Essigsäure aus, welche sich nach der Gleichung:

$$C_2H_5OH + CH_3 . COOH = C_2H_5 . CH_3COO + H_2O$$

in Essigester und Wasser umwandeln, und misst man die Geschwindigkeit der Reaktion, so findet man, dass zu Anfang die Gewindigkeit proportional ist der Konzentration der miteinander reagierenden Substanzen, es gilt also die Gleichung:

$$v_1 = k_1 c_A . c_S,$$

wenn c_A und c_S die Konzentrationen von Alkohol und Säure bedeuten. Die Tendenzen des Alkohols und der Säure, sich in Ester und Wasser zu verwandeln, sind also umso grösser, je grösser ihre Konzentration. Je mehr nun aber die Reakton fortschreitet, je mehr sich also Ester und Wasser bilden, umso grösser wird deren Tendenz, sich in Alkohol und Säure zurückzuverwandeln; denn die Reaktion, von welcher die Rede ist, ist reversibel. Der ersten Reaktion arbeitet also die zweite entgegen, die Geschwindigkeit v_1 wird also um eine Geschwindigkeit v_2 vermindert, welche wieder der jeweiligen Konzentration der reagierenden Substanzen proportional zu setzen ist, also:

$$v_2 = k_2 . c_{Est} . c_W.$$

Die Totalgeschwindigkeit in dem System ist also in jedem Moment:

$$v_1 - v_2 = k_1 . c_A . c_S - k_2 . c_{Est} . c_W,$$

und da nun fortwährend v_1 ab-, v_2 zunimmt, so muss ein Augenblick eintreten, in dem $v_1 = v_2$ geworden ist; dann steht der Umwandlungsvorgang still, es ist ein chemisches Gleichgewicht eingetreten, welches durch die Gleichung charakterisiert ist:

$$k_1 . c_A . c_S = k_2 . c_{Est} . c_W,$$

oder:

$$\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{c_{Est} . c_W}{c_A . c_S}.$$

Diese Gleichung besagt, dass in einem stabilen Gemisch von Alkohol, Essigsäure, Essigester und Wasser stets ein ganz bestimmtes

Verhältnis zwischen Alkohol und Säure einer-, Ester und Wasser andererseits bestehen muss. Die einzelnen Konzentrationswerte können dabei natürlich, je nach dem Mengenverhältnis der ursprünglich zur Reaktion zusammengebrachten Stoffe sehr verschieden sein.

Ganz entsprechend gilt für den vorher erwähnten reversiblen Vorgang der Essigsäuredissoziation:

$$CH_3COOH \rightleftarrows H^+ + CH_3COO^-,$$

dass im Gleichgewicht die Spaltung der Essigsäure in ihre beiden Ionen, und ihre Bildung aus den Ionen einander die Wage halten, es ist dann also:

$$k_1 \cdot c_{CH_3COOH} = k_2 \cdot c_H \cdot c_{CH_3COO},$$

oder:

$$\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{c_H \cdot c_{CH_3COO}}{c_{CH_3COOH}}.$$

Diese letzte Gleichung ist aber nichts anderes als ein Beispiel für das vorher genannte Ostwaldsche Verdünnungsgesetz. Denn wenn man beachtet, dass die Konzentrationen c_H und c_{CH_3COO} einander gleich sind, und dass nach Seite 88 die Ionenkonzentration durch den Wert $\frac{\alpha}{v}$, die Molekülkonzentration durch den Wert $\frac{1-\alpha}{v}$ auszudrücken ist, so ergibt sich ohne weiteres die frühere Formulierung des Ostwaldschen Gesetzes. So ist also dieses der mathematische Ausdruck für ein chemisches Gleichgewicht, welches aus der Äquilibrierung zweier einander entgegenwirkender Reaktionen resultiert.

Allgemeinster Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes.

Derartige Gleichgewichte zwischen beliebig vielen Stoffen lassen sich nun ganz allgemein folgendermassen formulieren:

$$K = \frac{c_a^{n_a} \cdot c_b^{n_b} \cdot c_c^{n_c} \cdots}{c_1^{n_1} \cdot c_2^{n_2} \cdot c_3^{n_3} \cdots},$$

wobei $c_1 c_2 c_3 \ldots$ die Konzentration der beim Ablauf einer reversiblen Reaktion in der einen Richtung verschwindenden, $c_a c_b c_c \ldots$ die Konzentration der bei der Umkehrung der Reaktion verschwindenden Molekülsorten, $n_1 n_2 n_3 \ldots$ und $n_a n_b n_c \ldots$ die Molekülzahl jedes Stoffes, mit welcher er sich nach der Reaktionsgleichung an der Reaktion beteiligt und K die sogenannte Gleichgewichtkonstante bedeutet.

Diese Formel von Guldberg und Waage ist der allgemeinste Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes; denn sie definiert, bis zu welchem Grade eine Reaktion, in welche die reagierenden Substanzen mit wechselnden aktiven Massen eintreten können, vor sich gehen kann, nämlich so weit, bis das Verhältnis der aktiven Massen von reagierenden Stoffen und Reaktionsprodukten ein bestimmtes, jeweilig charakte-

Irreversible Reaktionen.

ristisches geworden ist. Dieses Gesetz für die Ruhezustände in chemischen Systemen, für die chemische Statik, gilt aber nicht, wie es bis hierher scheinen konnte, allein für die reversiblen Reaktionen, sondern auch für die sogenannten „irreversiblen", wie die vorher genannte Spaltung des Rohrzuckers durch Säure eine ist, bei denen der chemische Vorgang stets, bei allen Konzentrationen, gleichartig, nämlich vollständig und einsinnig verläuft, und bei denen sich scheinbar kein Gleichgewicht zwischen reagierenden Substanzen und Reaktionsprodukten herstellt. Aber wenn auch bei den irreversiblen Reaktionen die Ausgangsstoffe praktisch völlig verschwinden, so kann man doch den Endzustand mit der Guldberg-Waageschen Formel darstellen, wenn man $c_1 c_2 c_3$ als unendlich klein, als jenseits der analytischen Nachweisbarkeit ansetzt, $c_a c_b c_c$ aber im Verhältnis dazu unendlich gross, so dass auch die Gleichgewichtskonstante K für die irreversiblen Reaktionen unendlich gross wird. Man hat aber sogar ein Recht zu der Formulierung, da schon jetzt alle Übergänge zwischen reversiblen und irreversiblen Gleichgewichten existieren, und wir es als blossen Mangel unserer analytischen Methoden ansehen dürfen, wenn wir nach Ablauf mancher typischen irreversiblen Reaktion den unzersetzt bleibenden Rest des Ausgangsmaterials, die $c_1 c_2 c_3 \ldots$, nicht wirklich nachweisen können. Aber ich erinnere daran, dass dies in anderen Fällen auch wirklich gelingt. Silber wird aus einer Silbersalzlösung nicht völlig durch Chlorionen ausgefällt, wie der Analytiker meist meint, sondern nachweisliche Spuren bleiben in Lösung (s. Kap. 5); ebenso ist es etwa mit dem Quecksilber, das man als HgO mit $NaOH$ vollständig auszufällen glaubt. Im Prinzip geht also keine einzige Reaktion vollständig zu Ende, und im Prinzip ist jede Reaktion reversibel. Dies bedeutet nichts anderes — und das ist für unsere späteren Betrachtungen von grosser Wichtigkeit —, als dass im Prinzip jede Synthese aus den Spaltungsprodukten möglich ist.

Anwendungen des Massenwirkungsgesetzes.

Die allgemeine Bedeutung des Massenwirkungsgesetzes als derjenigen Formel, durch welche die chemischen Gleichgewichtszustände umschrieben werden können, soll nun zunächst durch einige Beispiele hier illustriert werden. Es wurde bereits gesagt, dass die Kenntnis der Gleichgewichtskonstanten die Mittel an die Hand gibt, im voraus zu bestimmen, in welcher Richtung, und bis zu welchem Ende eine chemische Reaktion zwischen bestimmten Stoffen von bestimmter Ausgangskonzentration verlaufen wird. Nehmen wir zunächst als einfachsten Fall ein bestehendes typisches Gleichgewicht: stören wir es durch Zusatz eines der Reaktionsprodukte, welche in den Konzentrationen $c_a c_b c_c \ldots$ im Gleichgewichtssystem vorhanden sind, so muss unbedingt eine Ver-

schiebung des Systems in der Richtung der Ausgangsprodukte $c_1 c_2 c_3 \ldots$ stattfinden, bis das ursprüngliche Verhältnis zwischen den Konzentrationen der reagierenden Stoffe und der Reaktionsprodukte wieder hergestellt ist. Haben wir also z. B. eine reversible Reaktion:

$$a + b \rightleftarrows c + d$$

und die Konzentrationen $c_a c_b c_c c_d$, und fügen wir zu dem im Gleichgewicht befindlichen System $K = \frac{c_c c_d}{c_a c_b}$ den Stoff d in der Konzentration y hinzu, so muss sich durch Reaktion das nunmehr bestehende Ungleichgewicht:

$$= \frac{c_c \,.\, (c_d + y)}{c_a \,.\, c_b}$$

verschieben und wird erst wieder zu einem echten Gleichgewicht, wenn:

$$K = \frac{(c_c - x) \,.\, (c_d + y - x)}{(c_a + x) \,.\, (c_b + x)}$$

geworden ist. So ist z. B. ohne weiteres verständlich, dass die Dissoziation des Dampfes von Phosphorpentachlorid in Phosphortrichlorid und Chlor zurückgeht, wenn man PCl_3 oder Cl_2 dem Dampf zumischt. Quantitativ wollen wir solche Verschiebung eines Gleichgewichts an einem Beispiel von speziell physiologischem Interesse studieren, nämlich an dem Gleichgewicht zwischen Hämoglobin, Sauerstoff und Oxyhämoglobin, dessen Verschieblichkeit von Donders[1]) entdeckt wurde.

Das Gleichgewicht zwischen Hämoglobin, Sauerstoff und Oxyhämoglobin.

Im Blut, welches einige Zeit mit der Atmosphäre in Berührung war, stellt sich bekanntlich ein Gleichgewichtszustand her, welcher durch einen bestimmten Gehalt des Blutes an Sauerstoff, an Hämoglobin und an Oxyhämoglobin charakterisiert werden kann. Kommt nun solches Blut mit Gewebe in Berührung, welches Sauerstoff zehrt, so passiert genau das, was nach dem Massenwirkungsgesetz zu erwarten ist, nämlich Oxyhämoglobin zerfällt, und als Reaktionsprodukte entstehen Hämoglobin und Sauerstoff, als wenn etwa ein Gleichgewicht:

$$K = \frac{c_{ox}}{c_H \,.\, c_S}$$

durch Verminderung der Sauerstoffkonzentration c_S gestört würde. Man könnte nun das im Blut jeweilig bei wechselnden Sauerstoffspannungen bestehende Gleichgewicht im voraus angeben, wenn man ausser dem Gesamtfarbstoffgehalt die Gleichgewichtskonstante K kennen würde. Diese brauchte natürlich keineswegs der oben gegebenen einfachsten Formulierung zu entsprechen, welche das Gleichgewicht einer Reaktion:

[1]) Pflügers Arch. **5**, 20 (1872).

1 Hämoglobin + 1 Sauerstoff $\rightleftarrows$ 1 Oxyhämoglobin

darstellt, sondern durch kompliziertere Zahlenverhältnisse zwischen den einzelnen an der Reaktion beteiligten Molekülen könnte auch der Ausdruck für K ein komplizierteres Aussehen erhalten.

In der Tat ist es nun geglückt, die wechselnden Verhältnisse der Sauerstoffbindung im Blut als Konsequenzen des Massenwirkungsgesetzes darzustellen. Die ersten fundamentalen Versuche stammen von Hüfner[1]; im folgenden gebe ich die Ableitung der Gleichgewichtskonstanten nach Bohr[2].

C sei die Konzentration einer Hämoglobinlösung, ausgedrückt in Grammen pro 100 ccm Wasser. Es ist anzunehmen, dass in wässeriger Lösung das Hämoglobin zum Teil dissoziiert in Globin und in die Sauerstoff bindende eisenhaltige Farbstoffkomponente, die wir mit H bezeichnen wollen; es erfolgt also eine Reaktion:

$$Hgl \rightleftarrows H + Gl.$$

Der so dissoziierte Bruchteil des Hämoglobins betrage δ; so ist die Konzentration von Hgl gleich $C(1-\delta)$, die von Gl und H gleich $C\delta$. Kommt die Lösung nun in Kontakt mit atmosphärischer Luft, aus der sie Sauerstoff absorbiert, so erfolgt eine zweite Reaktion:

$$H + 2\,O_2 \rightleftarrows Ho;$$

das bis dahin bestehende Gleichgewicht:

$$K_1 C(1-\delta) = C\delta \,.\, C\delta$$

wird also gestört, indem die H-Konzentration $C\delta$ auf den Wert $C\delta_1$ herabgesetzt wird, wobei gleichzeitig die Verbindung Ho in der Konzentration $C\delta_2$ entsteht. Es muss dann natürlich:

$$C\delta_1 + C\delta_2 = C\delta$$

sein. Das sich nunmehr einstellende Gleichgewicht zwischen Hgl, H und Gl ist also auszudrücken durch:

$$K_1 \,.\, C(1-\delta) = C\delta_1 \,.\, C\delta,$$

oder:
$$K_1 \,.\, C(1-\delta_1-\delta_2) = C\delta_1 \,.\, C(\delta_1+\delta_2). \qquad (1)$$

Ferner gilt für das Gleichgewicht zwischen H, O_2 und Ho die Gleichung:

$$K_2 \,.\, C\delta_2 = C\delta_1 \,.\, \left(\frac{x\,\alpha}{760}\right)^2, \qquad (2)$$

wenn α den Absorptionskoeffizienten der Lösung für Sauerstoff von der

[1]) du Bois-Reymonds Arch. 1894, 130. Engelmanns Arch. 1900, 39; 1901 Suppl. 187; 1903, 217.

[2]) Zentralbl. f. Physiol. 17, 683 (1904).

Spannung 760 mm Quecksilber, x die beim Versuche herrschende Sauerstoffspannung, also $\frac{x\,a}{760}$ die Sauerstoffkonzentration bedeutet. Wenn man in dieser letzten Gleichung (2) $K_2 \cdot \left(\frac{760}{a}\right)^2 = k$ setzt, so geht sie über in:

$$k\delta_2 = \delta_1 x^2. \tag{3}$$

Aus (1) und (3) folgt dann:

$$k \cdot C\delta_2^2\left(1 + \frac{k}{x^2}\right) = K_1[x^2(1 - \delta_2) - \delta_2 k]. \tag{4}$$

Diese Gleichung, welche die Beziehung zwischen Sauerstoffspannung und Sauerstoffbindung ausdrückt, lässt sich für den praktischen Gebrauch nun noch folgendermassen umformen: Bezeichnet man mit B die maximale Anzahl Kubikzentimeter Sauerstoff, welche das in der Lösung befindliche Hämoglobin zu binden vermag, mit y die im gegebenen Fall gebundene Anzahl, so ist der in Globin und *Ho* gespaltene Bruchteil $\delta_2 = \frac{y}{B}$. Setzt man dann noch $\frac{k}{K_1 B} = K$, so geht die Gleichung (4) über in:

$$K \cdot Cy^2\left(1 + \frac{k}{x^2}\right) = x^2(B - y) - yk. \tag{5}$$

Diese Gleichung ist von Bohr experimentell verifiziert worden; laso sind die Grundannahmen brauchbar. Zum Beweis sei der folgende an einer 6 %igen Hämoglobinlösung ausgeführte Versuch mitgeteilt. Die Vorausberechnung der Sauerstoffbindung geschah unter Zugrundelegung der Konstanten: $K = 40{\cdot}73$, $k = 26$, $B = 1{\cdot}29$.

O_2-Spannung (x) in mm Hg	Von 1 g Hämoglobin aufgenommene ccm O_2 (y)	
	beob.	ber.
7·93	0·63	0·64
14·82	1·00	0·98
25·70	1·18	1·16
37·61	1·23	1·22
57·03	1·25	1.26
87·80	1·27	1·28

In ähnlicher Weise hat Bohr[1]) auch die Gleichgewichte zwischen Hämoglobin und Kohlensäure und zwischen Hämoglobin und Kohlenoxyd

[1]) Zentralbl. f. Physiol. **17**, 713 (1904) Ferner: Nagels Handbuch der Physiologie **1**, 57 ff. (1905). Siehe ausserdem: Hüfner: Journ. f. prakt. Chemie **28**, 256 u. 30, 68. — Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **48**, 87 (1902).

berechnet und gemessen und damit die Anwendbarkeit des Massenwirkungsgesetzes auch auf diese organischen Prozesse demonstriert. —

Elektrolytgleichgewichte; Dissoziationskonstante.

Ich komme nun zu den Anwendungen des Massenwirkungsgesetzes auf die Elektrolytlösungen, d. h. also zu dem besonderen Fall der Elektrolytgleichgewichte, für welchen das bereits erwähnte und aus der Guldberg-Waageschen Formel abgeleitete Verdünnungsgesetz von Ostwald:

$$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$$

gilt. Die Gleichgewichtskonstante k führt hier gewöhnlich den Namen Dissoziationskonstante.

Die Stärke von Säuren und Basen.

Ich beginne mit den Säuren und Basen, welche als häufige Bestandteile der Organismen von besonderem Interesse sind. Je nach ihrer Mitwirkung bei den chemischen Prozessen unterscheidet man seit langem starke und schwache Säuren und Basen; zu den ersteren zählen vor allem die Mineralsäuren und Minerallaugen, zu den letzteren die meisten organischen Säuren und Basen. Fragt man nach der Differenz ihrer Wirksamkeit, so bezieht sich diese mehr auf die Intensität, als auf die Quantität. Denn vielfach leisten die schwachen Säuren etwa dasselbe wie die starken, bewirken z. B. die Aufspaltung komplexer Kohlenhydrate in einfache oder fällen Kolloide; nur wirken die letzteren intensiver, d. h. schneller. Darum kommt dann, wenn schon derjenige Vorgang, an welchem die schwachen Säuren beteiligt sind, mit enormer Geschwindigkeit verläuft, eine Differenz in der Wirkung gegenüber der Wirkung der starken Säuren überhaupt nicht zum Ausdruck. Das gilt z. B. für die gegenseitige Neutralisation von Säuren und Basen, welche, wie alle Reaktionen von Ionen miteinander, unmessbar schnell vor sich geht. In diesem Fall zeigt sich gerade, dass der Quantität der Wirkung nach zwischen den schwachen und starken Säuren, resp. Basen im allgemeinen keine Differenz existiert; eine bestimmte Menge Natronlauge wird ja gerade so gut von Salzsäure, wie von dem äquivalenten Quantum Buttersäure neutralisiert. — Ich komme auf diesen Neutralisationsprozess später noch genauer zu sprechen. Hier erhebt sich nur zunächst die Frage, durch welche Eigenschaft die Stärke und Schwäche der Säuren und Basen genau zu definieren ist. Ostwald zeigte, dass die Grösse der Dissoziationskonstante, oder — wie er sie wegen ihrer Beziehung zur Wirksamkeit nannte — der Affinitätskonstante entscheidet. Die folgende Tabelle enthält eine Reihe von Affinitätskonstanten organischer Säuren, nach der Formel des Verdünnungsgesetzes berechnet. In genau dieselbe Reihenfolge ordnen sich diese

Säuren hinsichtlich ihres Einflusses auf die Geschwindigkeit der Spaltung von Rohrzucker oder von Methylacetat:

Trichloressigsäure	$k = 1{\cdot}2100000$ $(t = 25°)$
Dichloressigsäure	0·0514000
Monochloressigsäure	0·0015500
Ameisensäure	0·0002140
Essigsäure	0·0000180
Propionsäure	0·0000134
Buttersäure	0·0000149

Entsprechend der Formel $k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$ besagen diese k-Werte natürlich, dass für gleiche Verdünnungen v die Dissoziationsgrade α der Stärke der Säuren parallel laufen. Eine Säure wirkt also umso intensiver, je stärker sie dissoziiert ist, und da nun alle Säuren durch die aus ihren Molekülen abspaltbaren Wasserstoffionen charakterisiert sind, so kann man auch sagen: die Stärke einer Säurelösung von der Verdünnung v ist durch ihren Gehalt an H^+ bestimmt.

Aus der Formel:

$$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$$

ergibt sich aber auch ohne weiteres, dass man von einer bestimmten spezifischen Stärke der Säuren nur bei gewissen endlichen Verdünnungen reden kann; denn bei unendlichen Verdünnungen, bei denen also kv unendlich wird, muss auch $\frac{\alpha^2}{1-\alpha}$ unendlich werden; da aber α selbst ein endlicher Wert ist, so ist $\frac{\alpha^2}{1-\alpha}$ nur dann unendlich, wenn $\alpha = 1$, d. h. die Dissoziation vollständig wird.

Also bei unendlichen Verdünnungen sind alle Moleküle dissoziiert, demnach in äquivalenten Säuremengen gleich viel H^+-Ionen vorhanden, deren Menge die Stärke der Säuren bestimmt; bei $v = \infty$ sind also alle Säuren gleich stark.

Dieser Zustand der praktisch völligen Dissoziation ist bei den starken und schwachen Säuren sehr verschieden leicht zu erreichen. Während z. B. die starke Chlorwasserstoffsäure in einer Konzentration von 1 Mol auf 32 Liter schon zu 97 % dissoziiert ist, sind von einer ebenso verdünnten Essigsäure erst 2·4 % dissoziiert. Will man also das Gebiet der praktisch vollständigen Dissoziation bei der Chlorwasserstoffsäure erreichen, so genügt schon eine Verdünnung von 1 Mol auf ein paar

Hundert Liter, bei $v = 500$ bis 1000 wird also schon $\alpha = \frac{\mu}{\mu_\infty} = 1$. Bei einer schwachen Säure wird dieser Grenzzustand $\frac{\mu}{\mu_\infty} = 1$ aber erst bei einer vieltausendfachen Verdünnung erreicht. Man könnte daher wohl fragen, auf welche Weise die vorher genannten genauen Werte für die Affinitätskonstanten der schwachen Säure gemessen sind, da ihre Berechnung nach der Ostwaldschen Gleichung:

$$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)} = \frac{\mu_v^2}{\mu_\infty(\mu_\infty - \mu_v)v}$$

doch einerseits die Kenntnis von μ_∞ voraussetzt, andererseits die Leitfähigkeitsmessung lange nicht genau genug ist, um bei einer Verdünnung von 1 Mol Säure auf viele Tausend Liter die Leitfähigkeit des winzigen, dann zwischen die Elektroden des Arrheniusschen Widerstandsgefässes eingeschlossenen Molenbruchteils genügend genau zu bestimmen. Hier hat ein Kunstgriff zum Ziel geführt. Die schwachen Säuren sind nämlich selbst zwar schwach dissoziiert, ihre Salze aber meistens stark. Bestimmt man nun etwa für Natriumacetat μ_∞, so erhält man (nach S. 86) $\mu_\infty = u_{Na} + v_{CH_3COO}$; für die Säure wäre die entsprechende Beziehung $\mu_\infty = u_H + v_{CH_3COO}$. Da die Wanderungsgeschwindigkeiten für Na^+ und H^+ aus anderen Messungen bekannt, μ_∞ des Acetats messbar, also auch die Wanderungsgeschwindigkeit des Acetions bekannt ist, so lässt sich schliesslich auch μ_∞ für die freie Essigsäure berechnen, und mit Hilfe dieses indirekt gefundenen Wertes k bestimmen.

Die starken Elektrolyte und das Ostwaldsche Verdünnungsgesetz.

Fragt man nun weiter noch nach dem Verhältnis der Stärke der schwachen organischen Säuren, für welche allein bisher Zahlenwerte angegeben werden, zu der Stärke der starken Mineralsäuren, so ergibt sich, dass sich dieses Verhältnis nicht genau ziffernmässig durch Dissoziationskonstanten belegen lässt. Für alle sogenannten starken Elektrolyte, d. h. für alle weitgehend dissoziierten Elektrolyte — und dazu zählen die meisten anorganischen Salze, Säuren und Laugen — gilt nämlich das Ostwaldsche Verdünnungsgesetz nicht. Ausreichende Gründe lassen sich dafür bis jetzt nicht angeben[1]); ungefähr lässt sich hier der Gang der Dissoziation nach Rudolphi[2]) und van't Hoff[3]) durch ein anderes, empirisches Gesetz:

[1]) Zum Teil scheint das anomale Verhalten auf Hydratbildung (siehe Kap. 7), zum Teil vielleicht auch auf Stufendissoziation (Bildung komplexer Ionen, S. 103) zu beruhen.

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie 17, 385 (1895).

[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie 18, 300 (1895).

$$k = \frac{\alpha^3}{v(1-\alpha)^2}$$

darstellen. Man kann daher die Stärken der schwachen und starken Säuren nur annäherungsweise miteinander vergleichen, indem man etwa die Geschwindigkeit der Rohrzuckerinversion durch äquivalente Säuremengen zum Massstab nimmt. Man erhält alsdann nach Ostwald[1]) folgende Abstufung:

Salzsäure	= 1·000
Salpetersäure	= 1·000
Schwefelsäure	= 0·536
Trichloressigsäure	= 0·754
Dichloressigsäure	= 0·271
Monochloressigsäure	= 0·0484
Ameisensäure	= 0·0154
Essigsäure	= 0·0040

Schwächste Säuren und Basen.

Schliesslich erwähne ich noch die Dissoziationskonstanten einiger schwächster Säuren, welche als normale Komponenten des Körpers oder als toxische Stoffe ein gewisses Interesse haben[2]):

Kohlensäure ($H+HCO_3-$)	$k = 3{\cdot}04 \,.\, 10^{-7}$ ($t = 25°$)
Schwefelwasserstoff ($H+HS-$)	$5{\cdot}7 \,.\, 10^{-8}$
Borsäure ($H+H_2BO_3-$)	$1{\cdot}7 \,.\, 10^{-9}$
Cyanwasserstoff ($H+CN-$)	$1{\cdot}3 \,.\, 10^{-9}$
Phenol ($H+C_6H_5O-$)	$1{\cdot}3 \,.\, 10^{-10}$

Auf die Dissoziationsverhältnisse der im Organismus verbreiteten und wichtigen Aminosäuren komme ich später (S. 119) zu sprechen.

Durchaus analog den Säuren verhalten sich die Basen. Auch ihre Stärke richtet sich nach dem Dissoziationsgrad ihrer äquivalenten Lösungen, und da sie sämtlich durch das Abdissoziieren von Hydroxylionen charakterisiert sind, so gilt der Satz, dass die Stärke einer Basenlösung von bestimmter Konzentration durch ihren Gehalt an OH^- definiert ist. Für einige schwache Basen, welche dem Verdünnungsgesetz folgen und ein physiologisches, resp. pharmakologisches Interesse beanspruchen, gebe ich als Mass der Stärke die Dissoziationskonstanten[3]):

Piperidin ($OH-C_5H_{12}N+$)	$160 \,.\, 10^{-5}$ ($t = 25°$)
Ammoniak ($OH-NH_4+$)	$2{\cdot}3 \,.\, 10^{-5}$
Anilin ($OH-C_6H_5NH_3+$)	$4{\cdot}9 \,.\, 10^{-10}$
Harnstoff ($OH-CON_2H_5+$)	$1{\cdot}5 \,.\, 10^{-14}$

[1]) Tabelle aus Nernst, Theoret. Chemie, 2. Aufl., S. 508.

[2]) Nach einer Zusammenstellung von Abegg, Sammlung chem. u. chem.-techn. Vortr. 8, 1 (1903).

[3]) Abegg, l. c.

Von der Stärke einiger weiterer organischer Basen wird später noch die Rede sein (siehe Kap. 6). —

Der Neutralisationsvorgang.

Ich komme nun auf die vorher nur gestreifte Frage zurück, wie es im Hinblick auf die ungemein verschiedenen Dissoziationsverhältnisse der Säuren und Basen zu erklären ist, dass der Neutralisationsvorgang, bei welchem Säuren und Basen miteinander reagieren, indem der Säurewasserstoff und das Basenhydroxyl sich vereinigen, von der Verschiedenheit der Stärken im allgemeinen gar nichts merken lässt, wie es kommt, dass eine schwache Säure zu ihrer Neutralisation ebenso viel Lauge braucht, wie die äquivalente Menge einer starken Säure. Neutralisiert man eine stark verdünnte starke Säure mit einer stark verdünnten starken Lauge, z. B. Salzsäure mit Natronlauge, so ist der chemische Vorgang durch die Gleichung dargestellt:

$$H^+ + Cl^- + Na^+ + OH^- = Na^+ + Cl^- + H.OH.$$

Die Natrium- und Chlorionen beteiligen sich also gar nicht an der Reaktion; die ganze Neutralisation besteht in dem Verschwinden von H^- und OH^- durch ihre Vereinigung zu Wasser. Der Neutralisationsvorgang ist also bei allen starken Säuren und Laugen in starker Verdünnung ganz der gleiche, nämlich, ganz unabhängig von der Anwesenheit des Säureanions und des Laugenkations, besteht er bloss in der Reaktion:

$$H^+ + OH^- = H_2O.$$

Es entsteht also bei dieser Neutralisation in verdünnter Lösung auch gar kein Salz, sondern das Salz bildet sich nur, wenn man die neutrale Lösung eindampft.

Wenn man dagegen eine schwache Säure mit einer starken Lauge, etwa Essigsäure mit Natronlauge neutralisiert, so vereinigen sich zwar auch da zunächst nur die freien H- und OH-Ionen zu Wasser, aber mit dem Verschwinden der H-Ionen wird zugleich ein bis dahin bestehendes Gleichgewicht zwischen ihnen und den undissoziierten Essigsäuremolekülen, das durch die Gleichung:

$$\frac{c_H \cdot c_{CH_3COO}}{c_{CH_3COOH}} = k$$

definiert war, gestört, und es entstehen auf Kosten der undissoziierten Moleküle neue H-Ionen. Diese werden wieder von dem Hydroxyl fortgefangen, neue werden nachgebildet und so fort, bis die letzte Spur Essigsäure dissoziiert, oder die letzte Spur Lauge verbraucht ist. Ging man aus von je 1 Mol Säure und Lauge, so verbindet sich also auch hier schliesslich 1 Grammion OH^- mit 1 Grammion H^+, nur war ein Teil des letzteren anfangs nur „potentiell" vorhanden und ist erst allmählich

Potentielle und aktuelle Ionen.

„aktuell“ geworden (Ostwald). Daraus ist der Schluss zu ziehen, dass das Titrationsverfahren keinerlei sicheren Aufschluss über den H^+- oder OH^--Gehalt einer Lösung zu geben vermag. Dieses Fazit ist für spätere Erörterungen von Bedeutung.

In jeder Beziehung unmerklich ist übrigens die Aufspaltung der Essigsäuremoleküle oder der einer anderen schwachen Säure bei der Neutralisation natürlich nicht: Wenn man 1 Mol einer beliebigen starken Säure mit 1 Mol einer beliebigen starken Lauge neutralisiert, so wird dabei stets die gleiche Wärmemenge von etwa 13700 Kalorien frei, wie die folgende Tabelle nach Thomsen zeigt:

$HCl + NaOH$	13700	Kal.
$HBr + NaOH$	13700	„
$HNO_3 + NaOH$	13700	„
$HCl + LiOH$	13800	„
$HCl + KOH$	13700	„

Das erklärt sich einfach so, dass hier immer genau der gleiche chemische Prozess sich abspielt, nichts weiter als: $H^+ + OH^- = H_2O$.

Anders bei der Neutralisation einer schwachen Säure mit einer starken Lauge. Die „Neutralisationswärme“ von Essigsäure und Natronlauge beträgt z. B. bloss 13400 Kal. Das liegt daran, dass 300 Kal. zur Aufspaltung der undissoziierten Essigsäure in ihre Ionen verbraucht werden, 300 Kal. sind also „Dissoziationswärme“. In anderen Fällen ist der Dissoziationsprozess ein exothermer Vorgang, also mit Abgabe von Wärme verbunden. Neutralisiert man z. B. die schwache Flusssäure HFl mit Natronlauge, so werden 16270 Kal. frei, weil zu der Bildungswärme des Wassers aus seinen Ionen, zu den 13700 Kal., noch 2570 Kal. hinzukommen, die von der Aufspaltung der Flussäure in ihre Ionen herrühren.

Also thermisch ist der Neutralisationsprozess schwacher und starker Säuren mit schwachen und starken Laugen nicht identisch. Das zuletzt genannte Beispiel von der Flussäure, zeigt übrigens, wie falsch es ist, die Stärke einer Säure nach ihrer Neutralisationswärme zu beurteilen. —

Dissoziationsgleichgewichte bei Salzen.

Betrachten wir nun noch die Gleichgewichte bei den Salzen. Auch hier ist die Geltung der Guldberg-Waageschen Formel durch den Nachweis von Gleichgewichtsverschiebungen am einfachsten zu demonstrieren. Z. B. wasserfreies Kuprichlorid ist eine gelbe Verbindung, seine konzentriert wässerige Lösung ist gelbgrün, die verdünnte blau wie alle verdünnten Kupfersalzlösungen, d. h. Lösungen, die Cu^{++} enthalten; man kann also annehmen: die $CuCl_2$-Moleküle sind gelb, die Cu-

Ionen blau, die konzentrierte $CuCl_2$-Lösung gelbgrün wegen der Mischung von Blau und Gelb, die verdünnte Lösung blau wegen der vollständigen Dissoziation des Salzes. Diese Annahme lässt sich folgendermassen stützen: Geht man von der konzentrierten Lösung aus und fügt zu ihr Cl^- in Form von HCl hinzu, so wird das Gleichgewicht $K = \frac{c_{Cu} \cdot c_{Cl}^2}{c_{CuCl_2}}$ nach den undissoziierten $CuCl_2$-Molekülen hin verschoben, die Lösung färbt sich gelb. Fängt man umgekehrt die Cl-Ionen aus der Lösung weg, indem man etwa Hg^{++} in Form des stark dissoziierten $Hg(NO_3)_2$ zufügt, das sich mit Cl^- zu dem kaum dissoziierten $HgCl_2$ verbindet, so färbt sich die Lösung mehr blau, weil das Gleichgewicht nun nach den Dissoziationsprodukten hin verschoben wird. Oder ein anderes Beispiel: In saurer Lösung färben Nitrite bekanntlich Jodkaliumstärkelösung blau. Die Reaktion tritt sowohl in Anwesenheit von Mineralsäuren wie von vielen organischen Säuren, z. B. Essigsäure, auf, und zwar stets dann, wenn ein gewisses Minimalquantum H^+ vorhanden ist. Fügt man nun zu der an und für sich schon schwachen Essigsäure reichlich Acetionen, etwa in Form von Natriumacetat, hinzu, so wird dadurch die Dissoziation der Essigsäure so weit zurückgedrängt, dass die restierenden H-Ionen nicht mehr ausreichen, das Nitrit zu zerlegen; die Bläuung der Lösung durch Jod bleibt deshalb aus (Bamberger)[1]).

Löslichkeit von Elektrolyten: das Löslichkeitsprodukt.

Einer besonderen Erörterung bedarf noch die Gleichgewichtsverschiebung in konzentrierten Elektrolytlösungen bei Zusatz eines der Dissoziationsprodukte. Fügt man beispielsweise zu einer konzentrierten Lösung von $KClO_3$ K^+ in Form von KCl oder ClO_3^- in Form von $NaClO_3$, so fallen Kristalle von $KClO_3$ aus. Es ist gleichgültig, ob vorher schon $KClO_3$-Kristalle mit der konzentrierten Lösung in Berührung sind oder nicht. Dies Verhalten der Lösungen erinnert wieder ganz und gar an das von Gasen mit abnormer Dampfdichte (S. 72), und zwar von Gasen, die durch Sublimation eines festen Stoffes entstehen und mit dem festen Stoff in Berührung bleiben. $NH_4O.CO.NH_2$, das carbaminsaure Ammonium, sublimiert z. B., und im gesättigten Dampf sind Spuren von $NH_4O.CO.NH_2$-Molekülen neben den reichlich vorhandenen Dissoziationsprodukten NH_3 und CO_2 enthalten. Alle drei Molekülsorten sind bei einer bestimmten Temperatur in ganz bestimmten maximalen Konzentrationen in dem Dampf anwesend, unabhängig von der Menge des festen Salzes. Sowie nun eines der Dissoziationsprodukte, NH_3 oder CO_2, dem Dampfe zugemischt wird, müssen durch

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 1803 (1899).

Zurückdrängung der Dissociation $NH_4O.CO.NH_2$-Moleküle entstehen; deren maximale Dampftension wird überschritten, und es kommt zur Abscheidung von festem Stoff.

Ganz analog ist die Konzentration von undissoziiertem $KClO_3$ in dessen gesättigter Lösung bei bestimmter Temperatur eine bestimmte maximale, also eine konstante Grösse; jede Überschreitung derselben durch Dissoziationsrückgang muss Ausfallen von festem Salz, Bildung von „Bodenkörper", veranlassen. Danach kann man den Gleichgewichtszustand in einer konzentrierten $KClO_3$-Lösung statt durch die Gleichung $K = \frac{c_K \cdot c_{ClO_3}}{c_{KClO_3}}$ auch durch $K = \frac{c_K \cdot c_{ClO_3}}{k}$ darstellen und diese Gleichung umformen in:

$$Kk = K_1 = c_K \cdot c_{ClO_3}.$$

$c_K \cdot c_{ClO_3}$ heisst das „Löslichkeitsprodukt" von $KClO_3$, weil durch dieses die Grenze seiner Löslichkeit definiert ist. Jede Überschreitung des Löslichkeitsproduktes eines Elektrolyten, in unserem Fall also durch Zufügung von K^+ oder von ClO_3^-, führt zur Niederschlagsbildung, jede Verkleinerung zur Auflösung von Bodenkörper. Der zweite Fall sei durch folgendes Beispiel illustriert: In der gesättigten Lösung des sehr schwer löslichen sauren weinsauren Kaliums, die mit festem Salz in Berührung ist, befinden sich neben den Molekülen die Ionen K^+ und $HC_4O_6H_4^-$. Weinsäure ist nun eine schwache Säure: fügt man also zu der Lösung H^+, z. B. in Form von HCl hinzu, so vermindert sich die Zahl der Weinsäureanionen, weil undissoziierte $C_4H_6O_6$ entsteht; das Löslichkeitsprodukt des Salzes ist dadurch unterschritten, weitere Moleküle müssen dissoziieren, dafür weitere Moleküle vom Bodenkörper her sich auflösen. So erklärt es sich, dass Zusatz einer starken Säure die Löslichkeit von saurem weinsauren Kalium erhöht.

Diese Gesetzmässigkeiten beherrschen die in vieler Beziehung, in physiologischer wie auch in therapeutischer Hinsicht sehr wichtigen Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure und ihrer Salze. Die Harnsäure, $C_5H_4N_4O_3$, ist eine zweibasische Säure, d. h. aus jedem Molekül können $2H^+$ abdissoziieren und durch andere einwertige Kationen ersetzt werden. Solche zweibasischen Säuren zeigen, ebenso wie überhaupt alle Elektrolyte, deren Ionenarten verschieden stark geladen sind, häufig eine besondere Form der Dissoziation. Die Dissoziation erfolgt „stufenweise" (Ostwald). $CaCl_2$ dissoziiert z. B. zuerst in $CaCl^+ + Cl^-$, dann erst $CaCl^+$ in Ca^{++} und Cl^-, H_2SO_4 zuerst in HSO_4^- und H^+, danach HSO_4^- in H^+ und $SO_4^=$. Oft bleibt die Aufspaltung bei

Stufendissoziation.

der ersten Stufe stehen, und die betreffende Verbindung verhält sich dann wie eine aus einwertigen Ionen bestehende. Praktisch verläuft also die Dissoziation in Kationen (k) und Anionen (a) dann nach dem Schema:

$$k_2^+ a^= \rightleftarrows k^+ + k a^-,$$

und das Massenwirkungsgesetz gibt demnach die Beziehung:

$$K = \frac{c_k \cdot c_{ka}}{c_{k_2 a}}.$$

So verhalten sich z. B. mehrbasische Säuren, wenn sie schwach sind: nach der Abdissoziierung des ersten H^+ verhält sich offenbar der negative Rest selbst wie eine schwache Säure, deren Dissoziation durch die Anwesenheit der schon entstandenen H-Ionen verhindert wird. Erst wenn die Dissoziation in der ersten Stufe weit vorgeschritten ist, also wenn die Verdünnung ziemlich erheblich ist, geht die Dissoziation auch über die zweite Stufe; dann kann aber auch nicht mehr die eben gegebene Formulierung des Massenwirkungsgesetzes die Verhältnisse darstellen, vielmehr muss die etwa aus Leitfähigkeitsbestimmungen nach der genannten Gleichung berechnete Konstante von einem gewissen Verdünnungsgrad ab anfangen zu steigen, entsprechend der Annäherung an ein neues Gleichgewicht für starke Verdünnungen:

$$K = \frac{c_k^2 \cdot c_a}{c_{k_2 a}}.$$

Das Beispiel der Dissoziation der zweibasischen Weinsäure $COOH.(CHOH)_2.COOH$ möge dies Verhalten illustrieren:

$v =$	16 Liter	$k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)} =$ 0·00096
	64	0·00098
	128	0·00099
	256	0·00103
	1024	0·00127
	2048	0·00179

Die Löslichkeit der Harnsäure.

Zu dieser Art Säuren gehört nun auch die Harnsäure, welche hauptsächlich die Ionen $C_5H_3N_4O_3^-$ und H^+, nur in ganz unbeträchtlicher Menge auch das Ion $C_5H_2N_4O_3^=$ bildet. Das lässt sich zuerst einmal durch Kombination von Löslichkeits- und Leitfähigkeitsbestimmungen feststellen (His d. J. und Paul)[1]. Harnsäure ist sehr schwer löslich, 1 Mol = 168·2 g löst sich bei 18° erst in 6640 Litern Wasser, die molekulare Konzentration der gesättigten Lösung ist also

[1] Zeitschr. f. physiol. Chemie **31**, 1 u. 64 (1900).

$^1/_{6640} = 0{\cdot}0001506$. Die Leitfähigkeit $\mu_v = \mu_{6640}$ beträgt bei 18° 39·28, nach Abzug der Leitfähigkeit der 6640 Liter Wasser (siehe dazu S. 109) 32·24. μ_∞ ist in diesem Fall wie bei allen schwachen Säuren (siehe S. 98) auf indirektem Wege durch Rechnung zu finden; $\frac{\mu_v}{\mu_\infty}$ gibt dann α. Aus der Leitfähigkeit μ_{2337} von primärem harnsauren Natrium, die wegen der starken Dissoziation des Salzes annähernd gleich μ_∞ gesetzt werden kann, ergibt sich für die Wanderungsgeschwindigkeit von $C_5H_3N_4O_3^-$ $v = 21$; die Wanderungsgeschwindigkeit von H^+ u_H beträgt nach Kohlrausch 318. μ_∞ für Harnsäure ist also $u_H + v_{C_5H_3N_4O_3} = 339$; α demnach gleich $\frac{\mu_{6640}}{\mu_\infty} = \frac{32{\cdot}24}{339} = 0{\cdot}095$. Harnsäure ist also in gesättigter wässeriger Lösung nur zu 9·5% dissoziiert. Die molekularen Konzentrationen der Moleküle und Ionen in der Lösung betragen dann:

$$c_H \text{ und } c_{C_5H_3N_4O_3} = 0{\cdot}0001506 \,.\, 0{\cdot}095 = 0{\cdot}0000143$$
$$c_{C_5H_4N_4O_3} = 0{\cdot}0001506 - 0{\cdot}0000143 = 0{\cdot}0001363\,.$$

Verhält sich nun wirklich die Harnsäure im wesentlichen wie eine einbasische Säure hinsichtlich ihres Dissoziationszustandes, so müssen die Gleichungen bestehen:

$$K = \frac{c_H \cdot c_{C_5H_3N_4O_3}}{c_{C_5H_4N_4O_3}} = \frac{c_H^2}{c_{C_5H_4N_4O_3}} = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}\,.$$

Setzen wir die durch Löslichkeits- und Leitfähigkeitsmessungen gefundenen Werte ein, so erhalten wir einerseits:

$$K = \frac{0{\cdot}0000143^2}{0{\cdot}0001363} = 0{\cdot}0000015,$$

andererseits:

$$\frac{0{\cdot}095^2}{6640(1-0{\cdot}095)} = 0{\cdot}00000151,$$

also einen gut mit dem ersten übereinstimmenden Wert, so dass nach diesen Untersuchungen wirklich die Harnsäure praktisch als einbasisch angesehen werden kann. Sie verhält sich also etwa ebenso, wie die ebenfalls zweibasische Bernsteinsäure $COOH.CH_2.CH_2.COOH$, aus deren Leitfähigkeiten sich eine Konstante nach der für binäre Elektrolyte gültigen Gleichgewichtsformel $k = \frac{\alpha^2}{v(1-\alpha)}$ berechnen lässt (Ostwald):

$\mu_\infty = 356.$

$v = 16$ Liter	$\mu_v = 11{\cdot}40$	$\alpha = 0{\cdot}0320$	$k = 0{\cdot}000\,0662$
32 „	16·03	0·0450	0·0000662
128 „	31·28	0·0880	0·0000664
512 „	59·51	0·1675	0·0000659
2048 „	109·50	0·3082	0·0000671

Diese Säure ist also im Gegensatz zu der vorher erwähnten zweibasischen Weinsäure so schwach, dass selbst bis zu der Verdünnung von 2048 Litern noch kein „Gang" der Gleichgewichtskonstanten zu bemerken ist, der auf den Eintritt der zweiten Dissoziation schliessen lassen könnte.

Hiernach ist nun vorauszusehen, wie sich die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure durch starkes Ansäuern verschieben werden. Löst man Harnsäure bis zur Sättigung in normaler Salzsäure auf, die zu 78% dissoziiert ist, so muss das Gleichgewicht zwischen Ionen und undissoziierten Molekülen seinen Ausdruck finden in der Gleichung:

$$k c_{C_5H_4N_4O_3} = (c_H + 0{\cdot}78) c_{C_5H_3N_4O_3},$$

oder wenn wir die gefundenen Werte einsetzen und berücksichtigen, dass $c_H = c_{C_5H_3N_4O_3}$ ist:

$$0{\cdot}000\,001\,51 \,.\, 0{\cdot}000\,1363 = (c_H + 0{\cdot}78) c_H.$$

Der sich ergebende Wert für c_H ist so winzig, dass praktisch die Dissoziation als aufgehoben angesehen werden kann. Die Löslichkeit der Harnsäure muss also um den dissoziierten Betrag, d. h. um 9·5% in normaler Salzsäure abnehmen, also 1 Mol statt in 6640 Litern erst in 7337 Litern sich lösen. His und Paul fanden in recht guter Übereinstimmung eine Löslichkeit von 1 Mol in 7137 Litern.

Durch Säuren muss also die Löslichkeit der an und für sich schon schlecht löslichen Harnsäure herabgesetzt werden, eine den Praktikern längst bekannte Tatsache, die zur Reindarstellung und Bestimmung der Harnsäure ausgenutzt wird.

Die Löslichkeit der harnsauren Salze.

Wichtiger für den Physiologen und Arzt ist das Verhalten der harnsauren Salze, zumal des primären harnsauren Natriums, das in Form von Konkrementen häufig in kranken Organismen abgelagert wird. Warum sich nur das primäre Salz bildet, das soll später auseinandergesetzt werden. Möglich ist natürlich auch die Bildung des sekundären Salzes $C_5H_2N_4O_3Na_2$, aber nur unter ganz bestimmten Bedingungen. Für gewöhnlich verhält sich die Harnsäure, wie sich ja auch beweisen liess, als einbasische Säure, deren primäres Natriumsalz nach Art der Salze einwertiger organischer Säuren stark dissoziiert nach der Gleichung:

$$C_5H_3N_4O_3Na = C_5H_3N_4O_3^- + Na^+.$$

Das mit 1 Mol H_2O kristallisierende Salz ist an und für sich schon schwer löslich, in 1 Liter der bei 18° gesättigten Lösung sind nur 0·004355 Mol enthalten. Diese Löslichkeit wird aber entsprechend dem Massenwirkungsgesetz durch Na^+ beträchtlich herabgesetzt. Das ist einerseits bemerkenswert wegen des Na^+-Gehaltes im Serum, aus dem die Konkremente von harnsaurem Salz ausfallen, und andererseits wegen der häufig angewendeten Therapie bei derartigen Ablagerungen: innerliche Gaben von Natriumbicarbonat. Denn diese müssen gerade den entgegengesetzten Effekt haben, als beabsichtigt ist: statt Erhöhung der Löslichkeit des Salzes Erschwerung. Schon der Kochsalzgehalt des Blutes reicht, wie ebenfalls His und Paul[1]) gezeigt haben, aus, um die geringe Löslichkeit des primären Natriumurats auf weniger als den zehnten Teil seiner Löslichkeit in reinem Wasser herabzusetzen.

Auch andere Mittel hat man zur Entfernung der Konkremente versucht, mit ebensowenig eklatantem Erfolg wie beim Bicarbonat; Mittel, die auf die Überführung des schwer löslichen Natriumsalzes in ein leichter lösliches abzielten. Die physikalisch-chemischen Theorien lassen allerdings das Aussichtslose dieser Therapien voraussehen.

Verhältnismässig leicht löslich ist bekanntlich das saure harnsaure Lithium; deshalb die Verordnung von lithiumhaltigen Mineralwässern an Gichtkranke. Das Irrationelle dieser Therapie lässt sich mit His und Paul etwa in folgender Weise darlegen: Die Gichtkonkremente sind in Berührung mit einer konzentrierten Lösung von primärem Natriumurat, in welcher, wenn wir die gelösten Plasmabestandteile unberücksichtigt lassen, neben den undissoziierten Molekülen nur die Ionen vorhanden sein mögen in Konzentrationen, die dem Löslichkeitsprodukt des Salzes entsprechen. Wenn zu dieser Lösung geringe Mengen eines Lithiumsalzes hinzugefügt werden, wie es dem therapeutischen Vorgehen entspricht, so bedeutet das nur das Hinzukommen von einigen Lithiumionen, die nicht einmal auf die Bestandteile der Lösung, noch weniger auf das Ungelöste irgend eine Wirkung haben. Es entspricht das ungefähr der Indifferenz zweier Lösungen stark dissoziierter Elektrolyte, die völlig reaktionslos sich miteinander vermischen; wenn man z. B. verdünnte Lösungen von $NaCl$ und KJ zusammengiesst, so zeigt sich keine Spur einer Wärmetönung als Ausdruck eines chemischen Vorgangs; es bleibt ja auch tatsächlich alles beim Alten, die Ionen Na^+, Cl^-, K^+ und J^- existieren nach wie vor frei nebeneinander[2]). Früher wunderte man sich über diese „Thermoneutralität der Salzlösungen“

[1]) Pharmazeutische Zeitung 1900.

[2]) Siehe hierzu auch Kap. 8, am Schluss.

(Hess); nach der Ionentheorie ist sie selbstverständlich. Ebenso ist es, wenn ein Lithiumsalz im Blut gelöst wird, und diese Lösung sich in der Nachbarschaft der Konkremente mit dem Gewebswasser mischt. Eine Änderung tritt nur ein, wenn grosse Mengen von Lithiumsalz zu der Uratlösung zugesetzt werden; aber dann ist der Effekt dem erwünschten gerade entgegengesetzt. In der gesättigten Lösung des sauren harnsauren Natriums (sauren Natriumurats) herrscht ein Gleichgewichtszustand:

$$c_{Na} \cdot c_{Ur} = c_{Urat} \cdot k = k_1 \cdot k = K.$$

$c_{Na} \cdot c_{Ur}$ ist das Löslichkeitsprodukt des Salzes; da es stark dissoziiert ist, so ist der konstante Wert für die Konzentration des undissoziierten Urats k_1 nur klein. Werden der Lösung sehr viele Li-Ionen zugesetzt, so entstehen undissoziierte Moleküle des primären Lithiumurats; damit ist durch das Wegfangen von Harnsäureanionen c_{Ur} verringert, also das Gleichgewicht gestört, es muss neues Natriumurat dissoziieren und neues sich deshalb auch lösen; die eben entstandenen Anionen treten wiederum mit Li^+ zusammen und so fort, bis das Löslichkeitsprodukt $c_{Li} \cdot c_{Ur}$ überschritten ist, und nun auch Lithiumurat, neben dem Natriumsalz, ausfällt; und das geschieht so lange, als das Produkt der Konzentrationen von Li^+ und $C_5H_3N_4O_3^-$ noch grösser ist als das Löslichkeitsprodukt des sauren harnsauren Lithiums. Dann ist ein Gleichgewicht eingetreten, und in der Lösung befinden sich nun noch viele Lithiumionen, mehr Natriumionen als vorher, weil ja Natriumurat in Lösung ging, dagegen wenig Harnsäureanionen, da nur so die Gleichungen $c_{Na} \cdot c_{Ur} = K$ und $c_{Li} \cdot c_{Ur} = K_1$ erfüllt sein können, und endlich daneben, entsprechend der starken Dissoziation der sauren Urate, wenig undissoziierte Uratmoleküle. Die Löslichkeit der harnsauren Salze hat also schliesslich abgenommen anstatt zugenommen.

Mit der Verabreichung von Alkalien im allgemeinen, nicht bloss von Lithium, bei Ablagerungen von Uraten hat man bezweckt, das Blut alkalischer zu machen, weil man wusste, dass die Urate sich in „fixem Alkali“, z. B. in Natronlauge, unter Bildung der sekundären Urate leicht lösen. Wenn auch gegen diesen Gedankengang allerlei einzuwenden wäre, so ist es doch von Interesse, den tatsächlichen Lösungsvorgang bei Zusatz von $NaOH$ etwas eingehender zu besprechen, weil er ein Paradigma für sehr wichtige Prozesse abgibt. Wenn man das sekundäre Salz, $C_5H_2N_4O_2Na_2$, in Wasser auflöst, so dissoziiert es in $C_5H_2N_4O_2^{=} + 2\,Na^+$. Zu diesen kommen nun noch die Ionen des Wassers hinzu, die wir bisher unberücksichtigt liessen.

Dissoziation des Wassers.

Wasser besteht nämlich nicht bloss aus Wassermolekülen, sondern

diese sind in allerdings ausserordentlich schwachem Masse in $H^+ + OH^-$ dissoziiert. Deshalb ist reinstes Wasser auch kein vollkommenes Dielektrikum, sondern wenn sich 1 Liter Wasser zwischen Elektroden von 1 cm Abstand befindet, so beträgt dessen Leitfähigkeit bei 18° 385.10^{-7} reziproke Ohm (Kohlrausch und Heydweiller)[1]). Wäre in dem Liter Wasser je 1 g-Ion H^+ und OH^- enthalten, so würde (nach S. 86) die Leitfähigkeit $u_H + v_{OH} = 318 + 174 = 492$ betragen; es sind darum nur $\frac{385.10^{-7}}{492} = 0{\cdot}8.10^{-7}$ g-Ion vorhanden, also in 12 Millionen Litern erst 1 g Wasserstoff in Ionenform. Die Dissoziationskonstante des Wassers beträgt darum, da man die Konzentration der Moleküle c_{H_2O} als konstant ansetzen kann, $c_H . c_{OH} = 0{\cdot}64.10^{-14}$ [2]).

Wenn nun aus der Dissoziation des sekundären Urats $C_5H_2N_4O_2^=$ resultiert, so ist sofort das Produkt aus der Konzentration dieser und der H^+-Ionen des Wassers zu gross, als dass beide so nebeneinander existieren könnten, es erfolgt die Reaktion $C_5H_2N_4O_2^= + H^+ = C_5H_3N_4O_2^-$. Wir sahen ja vorher schon gelegentlich der Besprechung der Dissoziationsverhältnisse der Harnsäure, dass die sekundären Urationen $C_5H_2N_4O_3^=$ nur in Spuren auftreten, dass sich also $C_5H_3N_4O_3^-$ wie eine ausserordentlich schwache Säure verhält, die kaum in die Ionen $C_5H_2N_4O_3^= + H^+$ dissoziiert, und deren Dissoziation daher schon durch minimale Mengen von H^- gehemmt werden kann. Fangen nun bei der Dissoziation des sekundären Natriumsalzes die reichlich entstehenden $C_5H_2N_4O_3^=$-Ionen die H^+-Ionen des Wassers fort, dann ist das Gleichgewicht $c_H . c_{OH} = k$ gestört; es müssen neue H_2O-Moleküle nachdissoziieren, deren H^+ wieder weggefangen wird, während das OH^- übrig bleibt, und so fort. Hydrolyse.

Die entstehenden einwertigen $C_5H_3N_4O_2^-$-Ionen vereinigen sich aber andererseits gleich wieder mit Na^+ zu Molekülen des primären Salzes, das schliesslich ausfällt. Und das geht so fort, bis den Gleichungen:

$$\frac{c_{C_5H_2N_4O_2} \cdot c_H}{c_{C_5H_3N_4O_2}} = k_1, \qquad \frac{c_{C_5H_3N_4O_2} \cdot c_{Na}}{c_{C_5H_3N_4O_2Na}} = k_2 \quad \text{und:} \quad c_H . c_{OH} = k$$

genügt ist.

So ist also das sekundäre Salz in wässeriger Lösung gar nicht

---

[1]) Wiedemanns Annalen **53**, 209 (1894). Zeitschr. f. physik. Chemie **14**, 317 (1894).

[2]) Dieser enorm niedrige Wert, dem man gerade wegen seiner Kleinheit vielleicht nicht viel Vertrauen entgegenbringen möchte, lässt sich auf verschiedenen von dem angegebenen unabhängigen Wegen wieder gewinnen (siehe S. 143).

beständig, sondern wandelt sich unter Bildung von $NaOH$ oder richtiger unter Zurücklassung von Na^+ und OH^- in das primäre um.

Aus dieser Betrachtung ergibt sich aber auch gleichzeitig die Bedingung für die Existenzfähigkeit des sekundären Urats. Setzt man von vornherein zum Wasser Natronlauge, dann drängen, damit die Gleichung $c_H . c_{OH} = k$ erfüllt bleibt, die OH^- die Dissoziation des Wassers so weit zurück, dass neben der verschwindenden Menge von restierenden H^+ die $C_5H_2N_4O_3^=$ bestehen können. Und ferner ergibt sich leicht, dass sich das schwer lösliche primäre Salz in starker $NaOH$ lösen muss. Begreiflicherweise lässt sich aber diese Methode der Konkrementlösung im Organismus nicht verwenden.

Das prinzipiell Wichtige an diesen zuletzt geschilderten Vorgängen liegt in der Beteiligung des Wassers. Man bezeichnet solche Reaktionen als „hydrolytische" Spaltungen. Sie kommen immer zustande, wenn die freien Ionen einer schwachen Säure oder einer schwachen Base auftreten: in dem besprochenen etwas komplizierten Beispiel fungieren die einwertigen Anionen als schwache Säure. Einfacher liegen die Verhältnisse bei der Reaktion:

$$KCN + H_2O = KOH + HCN.$$

HCN ist eine ganz schwache Säure, die kaum dissoziiert (S. 99): die bei der Auflösung von KCN frei werdenden Cyanionen vereinigen sich darum mit den Wasserstoffionen des Wassers, das weiter und weiter in $H^+ + OH^-$ dissoziiert.

Das Wesentliche dieser hydrolytischen Spaltung ist daher ausgedrückt durch die Gleichung:

$$CN^- + H_2O = HCN + OH^-.$$

Die entstehende Lösung reagiert also durch die Hydroxylionen stark alkalisch, wie alle Lösungen von Salzen, die aus einer schwachen Säure und einer starken Base entstanden sind. Und in entsprechender Weise ergibt sich, dass die Lösungen von Salzen aus einer starken Säure und einer schwachen Base sauer reagieren müssen.

Der Grad der Hydrolyse und die Bedingungen für seine Grösse lassen sich leicht berechnen[1]). Denn natürlich verläuft die Reaktion nicht etwa vollständig im Sinne der Gleichung von links nach rechts bis zum Aufbruch von sämtlichen CN-Ionen, sondern sie bleibt nach kurzer Zeit stehen. Bleiben wir bei der Hydrolyse von KCN, so gelten die Gleichungen:

[1]) Nach Ostwald, Grundriss d. allgem. Chemie 1899.

$$\frac{c_H \cdot c_{CN}}{c_{HCN}} = k_1$$

und:

$$c_H \cdot c_{OH} = k.$$

Durch Division ergibt sich:

$$\frac{c_{OH} \cdot c_{HCN}}{c_{CN}} = \frac{k}{k_1} \qquad \text{oder:} \qquad \frac{c_{OH}^2}{c_{CN}} = \frac{k}{k_1};$$

denn c_{OH} und c_{HCN} sind, wie die oben aufgestellten Reaktionsgleichungen zeigen, einander gleich; c_{CN} ist wegen der praktisch vollständigen Dissoziation des Kaliumcyanids und wegen der Unbeträchtlichkeit der Hydrolyse, welche selbst bei 0·1-norm. Lösungen 1·1% nicht überschreitet (Shields)[1]), der angewandten Konzentration des Salzes gleichzusetzen. Wenn man also die Dissoziationskonstante des Cyanwasserstoffs kennt, so kann man c_{OH}, d. h. den Grad der Hydrolyse in einer Lösung von bestimmter Konzentration berechnen, und umgekehrt, wenn man c_{OH} mit Hilfe einer der später zu erörternden Methoden misst, welche das hydrolytische Gleichgewicht nicht stören, so kann man auch k berechnen. Der Grad der Hydrolyse ist, wie sich unmittelbar aus der Gleichung ergibt, umso grösser, je kleiner k_1 ist, also allgemein, je schwächer eine Säure oder, bei analogen Berechnungen, je schwächer eine Base ist. Und er ist relativ umso grösser, je verdünnter die Lösung des Salzes ist; denn setzt man etwa in der Gleichung für das Cyankalium statt eines bestimmten Wertes für c_{CN} nur seinen vierten Teil, so braucht man c_{OH} nur um die Hälfte zu verkleinern, um der Gleichung Genüge zu tun.

Solche hydrolytischen Dissoziationen sind wegen des häufigen Vorkommens von schwachen Säuren und schwachen Basen in fast allen Fällen die Ursache für das Auftreten saurer oder alkalischer Reaktion in den Sekreten oder Exkreten der Organismen. Aus diesem Grunde sind folgende Werte für den Grad der Hydrolyse einiger Salzlösungen, welche von Shields[2]) und Walker[3]) ermittelt sind, von Interesse:

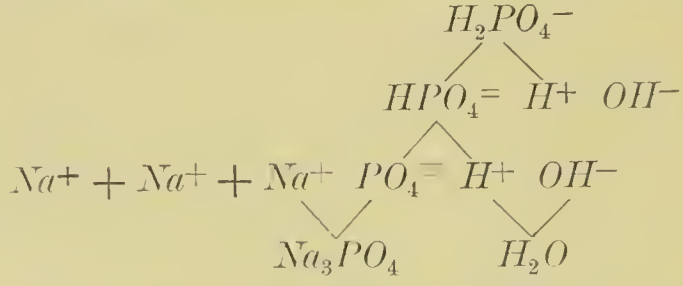
0·1 - norm.	Natriumbicarbonat	$c_{OH} =$ 0·00006	also hydrolysiert 0·06 %
0·19 „	Natriumcarbonat	0·00596	3·17
0·095 „	Natriumcarbonat	0·00465	4·87
0·048 „	sekund. Natriumphosphat	0·000033 (?)	0·07 (?)

Es braucht wohl kaum erwähnt zu werden, dass das Titrationsverfahren für die Ermittlung dieser Hydrolysengrade und der aus der Hydrolyse resultierenden Hydroxylkonzentrationen, nicht zu brauchen ist. Physikochemie des Titrierverfahrens.

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie 12, 167 (1893).
[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie 12, 167 (1893).
[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie 32, 137 (1900).

Denn aus denselben, früher erörterten Gründen (S. 100), aus denen eine $^1/_{10}$-norm. Essigsäure gerade soviel Natronlauge zu ihrer Neutralisation erfordert, wie eine $^1/_{10}$-norm. Salzsäure, obgleich jene viel schwächer ist, viel weniger sauer reagiert (etwa gegen Lackmuspapier), viel weniger Wasserstoffionen enthält, als diese, aus denselben Gründen wird auch ein Quantum $^1/_{10}$-norm. Natriumcarbonat oder Natriumphosphat von der gleichen Menge Salzsäure neutralisiert, wie dasselbe Quantum einer $^1/_{10}$-norm. Natronlauge. Der Hydroxylionengehalt als Mass der Alkalescenz, der Wasserstoffionengehalt als Mass der Azidität kann also titrimetrisch nicht bestimmt werden. Ich komme auf diese für die Untersuchung der organischen Flüssigkeiten sehr wichtige Angelegenheit später noch eingehend zu sprechen (S. 146). Wir werden dann den Wert der massanalytischen und der physikochemischen Methoden gegeneinander abzuwägen haben. An dieser Stelle soll nur ganz im allgemeinen das Titrationsverfahren noch von einem physikochemischen Standpunkt aus betrachtet werden.

Gehen wir für die folgenden Überlegungen von den weit verbreiteten und wichtigen Phosphaten, speziell vom tertiären Natriumphosphat, Na_3PO_4, aus. Wenn man es auflöst, so gestaltet sich die elektrolytische und hydrolytische Dissoziation nach dem folgenden Schema:



oder in Form einer gewöhnlichen Reaktionsgleichung geschrieben:

$$Na_3PO_4 + 2H_2O = NaH_2PO_4 + 2NaOH.$$

Dies Verhalten erklärt sich aus dem der Phosphorsäure. H_3PO_4 ist eine dreibasische Säure, die sich im wesentlichen aber wie eine zweibasische verhält, von der nämlich das erste H^+ leicht abdissoziiert, das zweite schon schwerer, und das dritte schliesslich fast gar nicht. H_3PO_4 dissoziiert also stark in $H^+ + H_2PO_4^-$; $H_2PO_4^-$ verhält sich wie eine schwächere Säure und dissoziiert dementsprechend schwach in $H^+ + HPO_4^=$, $HPO_4^=$ endlich dissoziiert wie eine ausserordentlich schwache Säure kaum in $H^+ + PO_4^{\equiv}$. Deshalb ist, wie das Schema es zeigt, $PO_4^{\equiv}$ ganz unbeständig, $HPO_4^=$ ist schon stabiler, und $H_2PO_4^-$ fast beständig.

Man wird fragen, woher man das weiss. Zunächst einmal: wenn

man primäres Natriumphosphat auflöst, so erhält man eine so gut wie neutrale Lösung mit den Ionen Na^+ und $H_2PO_4^-$, also eine Lösung, wie von irgend einem binären Elektrolyten, in der, so wie in reinem Wasser, die Konzentrationen von H^+ und OH^- gleich gross sind[1]). Die Lösung von Na_2HPO_4 dagegen reagiert schwach alkalisch durch die Reaktion $HPO_4^= + H_2O = H_2PO_4^- + OH^-$, die von Na_3PO_4 stark alkalisch.

Ferner aber kann man den Charakter der Phosphorsäure H_3PO_4 als einer starken einbasischen Säure, den von $H_2PO_4^-$ als einer schwächeren einbasischen Säure auch titrimetrisch enthüllen, hier also die Dissoziationsverhältnisse zweier nebeneinander vorhandenen Säuren ermitteln, die mit den physikochemischen Methoden, von denen später die Rede sein soll, nicht eruierbar wären, weil es sich da nur um die Bestimmung der Gesamtheit der Wasserstoff- (resp. Hydroxyl-) ionen handelt.

Theorie der Indikatoren.

Ermöglicht wird das durch Titration mit zwei verschiedenen Indikatoren, eine lange bekannte Tatsache, die aber erst in neuerer Zeit durch Ostwald mit Hilfe physikalischchemischer Grundsätze erklärt worden ist. Wegen der vielfachen Anwendung der Titrierung in biologischen Untersuchungen sei das Theoretische hier kurz besprochen.

Indikatoren sind nach Ostwald schwache Säuren oder schwache Basen, deren undissoziierte Moleküle anders gefärbt sind als die Ionen. Im Gebrauch sind im allgemeinen nur die schwachen Säuren, von denen ganz schwache, wie Phenolphtaleïn, zur Titration von allen Säuren und von starken Basen brauchbar sind, und etwas stärkere, wie Methylorange und Paranitrophenol, zur Titration von allen Basen und von starken Säuren.

Fügt man z. B. Methylorange, dessen Ionen gelb, und dessen undissociierte Moleküle rot sind, zu einer Lösung von Phosphorsäure, so wird durch die vielen H^+ die Dissoziation des Indikators stark zurückgedrängt, die Lösung ist rot. Ausser den Farbstoffmolekülen sind in der Lösung im wesentlichen enthalten:

$$\begin{array}{ccc} HPO_4^= & H^+ \\ & \diagdown\diagup \\ H_2PO_4^- & H^+ \\ & \diagdown\diagup \\ H_3PO_4. \end{array}$$

Fügt man nun $NaOH$ hinzu, so vereinigen sich H^+ und OH^- zu

[1]) Siehe Trevor, Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 321 (1892). Shields, Zeitschr. f. physik. Chemie **12**, 167 (1893).

Wasser, Na^+ tritt an Stelle von H^+ wie bei einer starken Säure, etwa HCl. Solange reichlich H^+ vorhanden ist, ist die Dissoziation $H_2PO_4^- = HPO_4^= + H^+$ nur geringfügig; mit der Fortnahme von H^+ durch das OH^- spaltet sich aber mehr und mehr $H_2PO_4^-$ auf, damit das Gleichgewicht:

$$k = \frac{c_{HPO_4} \cdot c_H}{c_{H_2PO_4}}$$

ungestört bleibt. Schliesslich, wenn H^+ nur noch in einer gewissen Konzentration c_H' vorhanden ist, dann reicht es nicht mehr aus, um die Dissoziation des Methylorange vollkommen zurückzudrängen, es entstehen die gelben Anionen statt der roten Moleküle oder neben ihnen, und ein Tropfen der starken Base $NaOH$ kann genügen, um den Farbenumschlag herbeizuführen. Aber auch jetzt noch ist ein Überschuss an H^+-Ionen in der Lösung vorhanden, welcher aus der Dissoziation der einwertigen Phosphorsäureanionen resultiert. Dabei gleicht, dem Laugentiter nach, die Lösung jetzt einer reinen Lösung von NaH_2PO_4, welche ebenfalls gegen Methylorange neutral reagiert. Der Grund dafür ist der, dass die Dissoziationskonstante von Methylorange grösser ist als diejenige der Säure $H_2PO_4^-$. Darum kann man mit Methylorange nur das erste Wasserstoffatom der Phosphorsäure titrieren.

Anders mit Phenolphtalein. Während Methylorange in einer Lösung von NaH_2PO_4 die gelborangefarbene Ionenfarbe zeigt, ist Phenolphtalein noch undissoziiert, farblos. Und erst nachdem durch weiteren Zusatz von Natronlauge unter Aufspaltung von $HPO_4^=$ und H^+ die H^+-Konzentration so weit herabgesetzt ist, dass die Konzentration an OH^- in der Lösung über die H^--Konzentration überwiegt, erst dann können die roten Phenolphtaleïnanionen auftreten (siehe auch S. 147).

Umgekehrt verhalten sich die zwei genannten Indikatoren gegenüber Basen; Phenolphtalein ist für schwache Basen so unbrauchbar, wie Methylorange für die schwachen Säuren. Titriert man z. B. Salzsäure mit Ammoniak statt mit Natronlauge, so entsteht zunächst reichlich NH_4Cl: wenn dann der Neutralisationspunkt eben überschritten wird, und eben ein Überschuss von Ammoniak auftritt, so wird die Dissoziation der an und für sich schon schwachen Base $NH_4 . OH$ durch die Anwesenheit reichlicher Mengen des gebildeten Ammoniumsalzes noch zurückgedrängt, und nur sehr allmählich fängt mit wachsendem Ammoniaküberschuss die schwache Indikatorsäure an, zu dissoziieren und mit ihren roten Anionen die eingetretene Neutralisation anzuzeigen. Der Neutralisationspunkt wird also nicht, so wie es sein sollte, durch einen plötzlichen deutlichen Farbenumschlag angezeigt. Hier leisten

nur stärkere Säuren, wie Methylorange, dieselben Dienste als Indikatoren.

Methylorange und Phenolphtaleïn wurden als Paradigmen gewählt, weil sie zu den Endgliedern einer Reihe saurer Indikatoren gehören (S. 155) und darum für die genannten Zwecke am geeignetsten sind. Viel stärker als Methylorange darf ein Indikator natürlich nicht dissoziiert sein, weil sonst die Ionen erst durch einen sehr grossen Überschuss an H^+ zum Verschwinden gebracht werden können. —

Die amphoteren Elektrolyte.

Zum Schluss sei nun noch eine eigenartige Dissoziationsform erwähnt, welche sich gerade bei einer grossen Zahl von Komponenten des Organismus vorfindet. Sie betrifft die sogenannten „amphoteren Elektrolyte“. Darunter versteht man nach Bredig[1]) Körper, welche sowohl Wasserstoff- wie Hydroxylionen abzudissoziieren vermögen, welche also sowohl Säuren wie Basen sind. Ihre Ionisierung kann also nach dem Typus verlaufen:

$$H.R.OH = H^+ + R^\pm + OH^-;$$

in Gegenwart einer starken Säure wird aber wegen Rückdrängung der Säuredissoziation vorzugsweise die Reaktion:

$$H.R.OH = HR^+ + OH^-,$$

in Gegenwart einer starken Base vorzugsweise die Reaktion:

$$H.R.OH = H^+ + ROH^-$$

vor sich gehen. Charakteristisch ist dabei das Auftreten des eigenartigen Ions $R^\pm$, das, wegen seiner Doppelnatur eines Anions und Kations zugleich, als „Zwitterion“ (Küster) bezeichnet wird und seiner Entstehungsart nach als „inneres Anhydrid“ oder „inneres Salz“ (Bredig) aufgefasst werden kann.

Zu dieser Klasse von Verbindungen gehören ausser mehreren Metallhydroxyden, wie $Al(OH)_3$ oder $Sn(OH)_2$, welche sowohl sauren wie basischen Charakter haben, die grosse Zahl der Aminosäuren, welche als Eiweisskomponenten für uns von besonderem Interesse sind, ferner die Purinderivate.

Natürlich ist es nicht notwendig, dass bei einem amphoteren Elektrolyten die Funktionen der Base und der Säure gleich stark ausgesprochen sind; demnach wird also auch das Säuren-, resp. Basenbindungsvermögen verschieden gross sein können. Dieses soll im folgen-

[1]) Zeitschr. f. Elektrochemie **6**, 33 (1899). Ferner: Winkelblech, Zeitschr. f. physik. Chemie **36**, 546 (1901). Walker, ebenda **49**, 82 (1904). Kanitz, Zeitschr. f. physiolog. Chemie **47**, 476 (1906). Lundén, Zeitschr. f. physik. Chemie **54**, 532 (1906).

den untersucht werden, da es u. a. für die Deutung der noch nicht genügend geklärten Fähigkeiten der aus amphoteren Elektrolyten aufgebauten Eiweisskörper, Verbindungen einzugehen, von Wichtigkeit ist. Ich beginne, im Anschluss an die vorher genauer erörterten Dissoziationsverhältnisse bei der Harnsäure, mit dem ebenfalls von Paul[1]) untersuchten, amphoter dissoziierenden Purinkörper Theobromin.

Man muss sich vorstellen, dass, wenn das Theobromin, $C_7H_8N_4O_2$, amphoter dissoziieren soll, es als Stickstoffbase in wässeriger Lösung geradeso 1 Molekül Wasser addiert, wie NH_3, das in Wasser in $NH_4 . OH$ übergeht. Dadurch wird neben der sauren auch die laugenhafte Dissoziation möglich; es kann also erstens die Reaktion:

$$C_7H_{10}N_4O_3 = C_7H_9N_4O_2^+ + OH^-$$

und zweitens die Reaktion:

$$C_7H_{10}N_4O_3^- = C_7H_9N_4O_3^- + H^+$$

ablaufen. Daneben erfolgt noch die typische amphotere Dissoziation:

$$C_7H_{10}N_4O_3 = C_7H_8N_4O_2^{\pm} + H^+ + OH^-,$$

nämlich die Bildung des Zwitterions, das nicht mit dem undissoziierten, ungeladenen Molekül $C_7H_8N_4O_2$ zu identifizieren ist.

Die Löslichkeit der amphoteren Elektrolyte in Säuren und Laugen.

Man wird nun natürlich fragen, worin sich der amphotere Charakter des Theobromins, das gleichzeitige Vorhandensein der Säure- und Basisfunktion, markiert. Indikatoren vermögen nichts auszusagen, da sie beim Überwiegen des Säurecharakters allein diesen, beim Überwiegen des Basencharakters allein diesen anzeigen werden. Aber ein Weg, über die Dissoziationsverhältnisse der amphoteren Elektrolyte ins klare zu kommen, ist unter anderem die Untersuchung ihrer Löslichkeit in Säuren und Laugen, also ihre Salzbildung. Denn gerade so wie die schwache Säure $C_7H_3N_4O_3^-$, d. h. die primären Harnsäureanionen, sich in der starken Lauge $NaOH$ lösen (siehe S. 108), und wie sich dementsprechend überhaupt jede schwache schwerlösliche Säure — und zu diesen gehört das Theobromin — in einer starken Base lösen muss, so trifft dasselbe auch für Theobromin zu: andererseits löst es sich als schwache Base auch in starker Säure, und die Intensität der beiden Löslichkeitszunahmen muss mit den Affinitätskonstanten der Säure oder der Base Theobromin in übersehbarer Weise zusammenhängen.

In einer gesättigten wässerigen Theobrominlösung müssen die quantitativen Beziehungen zwischen den Anionen $C_7H_7N_4O_3^-$ (Th^-), den Kat-

[1]) Archiv d. Pharmazie 1901, 48.

ionen $C_7H_9N_4O_2^+(Th^+)$ und den neutralen Molekülen $C_7H_{10}N_4O_3(Th)$ durch die Gleichgewichtsgleichungen:

$$\frac{Th^+ . OH^-}{Th} = k_1 \quad \frac{Th^- . H^+}{Th} = k_2 \text{ und } H^+ . OH^- = k_3 \text{ (siehe S. 109)}$$

definiert sein. Wird nun durch Zusatz einer starken Säure, etwa von Salzsäure, der H^+-Gehalt der Lösung beträchtlich vermehrt, so muss zunächst die Folge sein, dass der OH^--Gehalt ebenso beträchtlich zurückgedrängt wird; das Gleichgewicht kann dann nur dadurch erhalten werden, dass mehr und mehr Th in Th^+ und OH^- dissoziiert, wobei fortwährend die entstehenden OH^--Ionen von den überschüssigen H^+-Ionen weggefangen werden, bis der Th^+-Gehalt gross genug ist, um den Rückgang der OH^--Konzentration im Gleichgewicht zu kompensieren. Die zweite Dissoziation von Th in Th^- und H^+ wird andererseits durch den Salzsäurezusatz erheblich eingeschränkt, so dass der endgültige Gehalt der sauren Lösung an Th^--Ionen nur geringfügig sein kann. Der Theobromingehalt der gesättigten sauren Lösung ist also schliesslich im wesentlichen durch ihren Gehalt an Th und Th^+ definiert, resp. durch das Gleichgewicht:

$$\frac{Th^+ . OH^-}{Th} = k_1,$$

oder, da der Gehalt an Th in einer gesättigten Lösung unter allen Umständen eine Konstante ist (S. 103), während der Gehalt an Th^+ von der jeweiligen Säurekonzentration abhängt, so ist die Löslichkeit des Theobromins in einer Säure von bestimmter Konzentration durch das Löslichkeitsprodukt:

$$K_1 (= k_1 Th) = Th^+ . OH^-$$

charakterisiert.

Man könnte meinen, zur Definierung der Löslichkeit in einer Säure auch noch die Konzentration des Zwitterions mit berücksichtigen zu müssen; allein es lässt sich leicht zeigen, dass der Gehalt an $Th^\pm$ von einem Mehr oder Minder an H^+ oder OH^- ganz unabhängig ist. Denn für die Zwitterionen gilt die Gleichgewichtsformel:

$$\frac{Th^+ . H^+ . OH^-}{Th} = k_4,$$

und da: $H^+ . OH^- = k_3$,

$$\frac{Th^\pm . k_3}{Th} = k_4 \quad \text{oder:} \quad Th^\pm = \frac{k_4 Th}{k_3} = K_2.$$

Es bleibt also dabei, dass die Säurelöslichkeit allein durch das

Produkt $Th^+ . OH^- = K_1$ charakterisiert ist. Die entsprechenden Überlegungen ergeben dann für die Laugenlöslichkeit des Theobromins, dass sie von dem Produkt $Th^- . H^+ = K_2$ abhängt.

Diese beiden Produkte $Th^+ . H^-$ und $Th^- . H^+$ müssten nun gleich gross sein, d. h. in einer sauren und in einer alkalischen Lösung, deren H^+- und OH^--Gehalt übereinstimmt, müsste die Theobrominlöslichkeit die gleiche sein, falls die laugenhafte Dissoziation des amphoteren Theobromins ebenso stark wäre, wie seine saure. Tatsächlich lösen sich aber in 1 Liter $^1/_4$-norm. HCl bei 18° 0·471 g, während in $^1/_4$-norm. $NaOH$ 43·61 g in Lösung gehen. Daraus ist zu schliessen, dass die saure Dissoziation $Th = Th^- + H^+$, deren Ausdruck die Laugenlöslichkeit ist, weit über die basische Dissoziation $Th = Th^+ + OH^-$, welche in der Säurelöslichkeit repräsentiert ist, überwiegt. Damit in Übereinstimmung steht es, dass ein Zusatz von Theobromin zu Salzsäure deren Leitfähigkeit nur sehr wenig vermindert, während die Leitfähigkeit von $^1/_4$-norm. $NaOH$ von 177·9 auf 44·5 herabsinkt: es neutralisiert eben die Säure Theobromin die Lauge, und es entsteht das weitgehend dissoziierte Theobrominnatrium mit den langsam wandernden Th^--Ionen an Stelle des OH^-.

Die Hydrolyse der Salze amphoterer Elektrolyte.

So ergibt also das Studium der Bildung der Salze aus dem Kation des amphoteren Elektrolyten und dem Anion einer starken Säure einerseits, aus dem Anion des amphoteren Elektrolyten und dem Kation einer starken Base andererseits einen Begriff von den relativen Stärken des amphoteren Elektrolyten als Säure und als Base. Umgekehrt kann man aber auch von den beiden möglichen Reihen der Salze ausgehen und durch das Studium ihrer Hydrolyse entscheiden, ob der untersuchte Elektrolyt mehr Säure oder mehr Base ist. Wir sahen ja früher (S. 110), dass für die hydrolytische Spaltung eines binären Salzes, das aus einer starken Base und einer schwachen Säure gebildet ist, die Gleichung gilt:

$$\frac{c_{OH}^2}{c_S} = \frac{k}{k_1},$$

wobei c_S die Salzkonzentration, k die Dissoziationskonstante des Wassers, und k_1 diejenige der schwachen Säure bedeutet. Und entsprechend gilt für ein binäres Salz aus einer schwachen Base und einer starken Säure:

$$\frac{c_H^2}{c_S} = \frac{k}{k_2}.$$

Man braucht also nur im einen Fall die OH^--Konzentration, im andern die H^+-Konzentration mit einer Methode, welche das hydrolytische Gleichgewicht nicht stört (siehe darüber Kap. 5), zu bestimmen, um die Stärken k_1, resp. k_2 berechnen zu können. Übertragen wir dies

auf die Verhältnisse bei den amphoteren Elektrolyten! Gegeben sei etwa das Glykokoll, dessen amphotere Konstitution in der Formel $OH.NH_3.CH_2.COOH$ zum Ausdruck gebracht werden kann. Als Säure bildet es dann etwa mit $NaOH$ das Salz $OH.NH_3.CH_2.COONa$, als Base mit HCl das Salz $Cl.NH_3.CH_2.COOH$. Beide Salze werden hydrolytisch gespalten, und zwar umso mehr, je schwächer die Säure-, resp. Basenfunktion des Glykokolls ist. Die Grösse dieser ist aus dem Grad der Hydrolyse mit den gegebenen Formeln zu berechnen.

Auf diesem Wege sind die Dissoziationskonstanten k_s und k_b für die folgenden amphoteren Elektrolyte in ihrer Eigenschaft als Säure (s) und als Base (b) gewonnen worden ($t = 25°$):

Elektrolyt	k_s (25°)	k_b (25°)	Bemerkungen	Beobachter
Glykokoll	$1{\cdot}8 \cdot 10^{-10}$	$2{\cdot}7 \cdot 10^{-12}$		Winkelblech-Lundén
Sarkosin	$1{\cdot}2 \cdot 10^{-10}$	$1{\cdot}7 \cdot 10^{-12}$		„ „
Alanin	$1{\cdot}9 \cdot 10^{-10}$	$5{\cdot}1 \cdot 10^{-12}$		„ „
Leucin	$1{\cdot}8 \cdot 10^{-10}$	$2{\cdot}3 \cdot 10^{-12}$		„ „
Asparaginsäure	$15 \cdot 10^{-5}$	$1{\cdot}2 \cdot 10^{-12}$		„ „
Histidin	$2{\cdot}2 \cdot 10^{-9}$	$5{\cdot}0 \cdot 10^{-13}$	für Dichlorid	Kanitz
		$5{\cdot}7 \cdot 10^{-9}$	„ Monochlorid	„
Arginin	$<1{\cdot}1 \cdot 10^{-14}$	$2{\cdot}2 \cdot 10^{-12}$	„ Dinitrat	„
		$1{\cdot}0 \cdot 10^{-7}$	„ Mononitrat	„
Lysin	$1—2 \cdot 10^{-12}$	$1{\cdot}1 \cdot 10^{-12}$	„ Dichlorid	„
		$>1{\cdot}0 \cdot 10^{-7}$	„ Monochlorid	„

In allen Fällen handelt es sich also bei den Aminosäuren um sehr schwache Säuren und sehr schwache Basen.

Die Eiweisskörper als amphotere Elektrolyte.

Dementsprechend wird man nun auch vermuten können, dass die Eiweisskörper, falls sie überhaupt mit löslichen Elektrolyten vergleichbar sind, wegen ihres Aufbaues aus Aminosäuren gleichzeitig als schwache Säuren und als schwache Basen fungieren. Dass sie sich in der Tat so verhalten, lässt sich mehrfach begründen.

Bredig[1]) hat zuerst die Eiweisskörper auf Grund der folgenden Beobachtung von Hardy zu den amphoteren Elektrolyten gezählt (siehe Kap. 7): Wenn man durch eine Albuminlösung, welche mit einer Spur Säure versetzt ist, einen konstanten Strom leitet, so konzentriert sich das Eiweiss um die Kathode; setzt man eine Spur Lauge zu, so sammelt es sich an der Anode. Es sieht also so aus, als ob man es beim Albumin mit einem Elektrolyten $H.Alb.OH$ zu tun hat, welcher, in Säure gelöst, nach der Gleichung:

$$H.Alb.OH = H.Alb^{+} + OH^{-}$$

[1]) Anorganische Fermente, Leipzig 1901, S. 16.

dissoziiert, und in Lauge gelöst, nach der Gleichung:

$$H.Alb.OH = H^{+} + Alb.OH^{-}.$$

Löslichkeit von Eiweiss in Säure und Lauge.

Unter Zugrundelegung dieser Auffassung des Eiweisses als eines amphoteren Elektrolyten erklärt sich nicht minder plausibel die häufig zu beobachtende Erscheinung, dass eine trübe, opaleszente Eiweisslösung sich unter der Einwirkung von Säure oder Lauge klärt[1]); denn wenn man das Eiweiss als schwache Base, resp. Säure auffasst, welche wegen ihrer Schwerlöslichkeit keine klaren Lösungen, sondern nur durch suspendierte Teilchen getrübte Mischungen gibt, so ist die Aufhellung durch eine starke Säure oder Lauge nichts anderes als die Folge einer Löslichkeitserhöhung, welche ganz und gar der früher erörterten Auflösung der schwachen Säure Harnsäure durch die starke Base *NaOH* entspricht (S. 110). Die Analogie mit den amphoteren Elektrolyten geht aber noch weiter. Am Beispiel des Theobromins haben wir erfahren, dass ein Mass für die relative Stärke des Basen- und Säurecharakters eines amphoteren Elektrolyten in seiner Löslichkeit in starker Säure und Lauge gegeben ist. Prüft man nun in diesem Sinne die Löslichkeit der Globuline, so findet man, dass sie sich in Laugen leichter lösen, als in Säuren; es überwiegt demnach bei ihnen die Säurefunktion über die Basenfunktion[2]). Vielleicht steht das in Zusammenhang damit, dass nach der Tabelle auf S. 119 auch die Aminosäuren meistens stärkere Säuren als Basen sind; es würde von Interesse sein, an verschiedenen Eiweisskörpern, welche sich nach ihren Komponenten erheblich voneinander unterscheiden, das Verhältnis der beiden Stärken zu messen.

Säuren- und Laugenbindungsvermögen der Eiweisskörper.

Auch die quantitativen Verhältnisse bei der Bindung der Säuren und Laugen an die in Lösung befindlichen Eiweisskörper entsprechen ganz dem Typus der Neutralisationsphänomene bei den amphoteren Elektrolyten. Diese sind zwar Säuren, resp. Basen, und deshalb verschwinden bei der Bildung ihrer Salze H^{+}-, resp. OH^{-}-Ionen, aber da sie stets nur schwache Säuren und schwache Basen sind, so müssen sich die Salze doch mehr oder weniger leicht hydrolytisch spalten; man wird also niemals finden, dass unter allen Umständen eine bestimmte Menge des amphoteren Elektrolyten als Säure die äquivalente Menge einer starken Base oder als Base die äquivalente Menge einer

[1]) Siehe dazu: Laqueur und Sackur, Hofmeisters Beitr. **3**, 184 (1903). Sackur, Zeitschr. f. physik. Chemie **41**, 672 (1903). Hardy, Journ. of physiology **33**, 251 (1905).

[2]) Hardy, Journal of physiology **33**, 251 (1905).

starken Säure neutralisiert. Genau so verhalten sich die Eiweisskörper. Mit Methoden, von denen später noch die Rede sein wird, ist von F. A. Hoffmann[1]), Sjöquist[2]), O. Cohnheim[3]), Bugarszky und Liebermann[4]) und Abel und von Fürth[5]) gezeigt worden, dass Eiweisskörper starke Säuren und Laugen zu neutralisieren vermögen, dass also durch ihren Zusatz zu den Elektrolytlösungen H^+ und OH^- zum Verschwinden gebracht werden. Aber die Grösse des Verbrauchs hängt von dem wechselseitigen Verhältnis ab, gerade so wie bei Neutralisation schwacher Säuren und Basen mit starken Basen und Säuren. Fügt man z. B. zu einer 0·05-norm. Salzsäure steigende Quanta Eiweiss, so nimmt die Menge der durch gleich grosse Zusätze neutralisierten Säure, also die Menge der gebundenen H-Ionen, stetig ab. Die folgende Tabelle nach Bugarszky und Liebermann gibt dafür, sowie für den analogen Fall der OH^--Bindung ein Beispiel; in der Tabelle bedeuten g die Eiweissmengen in Grammen, welche zu 100 ccm einer 0·05-norm. HCl, resp. 0·05-norm. $NaOH$ zugesetzt werden, p das prozentische Verhältnis der gebundenen Säuren-, resp. Laugenmengen zur Gesamtmenge und r das Verhältnis der gebundenen Säure und Lauge in Grammen zu der Menge des zugesetzten Eiweisses in Grammen:

Eiweiss + 0·05-norm. HCl			Eiweiss + 0·05-norm. $NaOH$		
g	p	r	g	p	r
0·4	9·0	0·042	—	—	—
0·8	18·9	0·044	0·8	14 4	0·035
1·6	33·3	0·038	1·6	27·4	0·034
3·2	60·2	0·034	3·2	60·2	0·037
6·4	96·56	0·027	6·4	97·0	0·030
12·8	99·67	0·014	12·8	99·88	0·0156

Man sieht, wie nur anfangs gleiche Mengen Eiweiss gleiche Mengen Säure und Lauge zu binden vermögen; und das muss so sein, wenn Eiweiss sich als amphoterer Elektrolyt verhält. Denn dann dissoziiert das Eiweiss etwa in Gegenwart von Säure nach dem Typus: $H.Alb.OH = HAlb^+ + OH^-$, es bildet also in Gegenwart von Salzsäure ein Chlorid der schwachen Base $HAlb.OH$, ein „Albuminiumchlorid", wie Bugarszky und Liebermann es nannten, ein Salz, das eventuell hydrolysieren kann nach der Gleichung:

---

[1]) Zentralbl. f. klin. Medizin 1889 u. 1890.
[2]) Skandinav. Arch. f. Physiol. **5**, 277 (1895) und **6**, 255 (1895).
[3]) Zeitschr. f. Biologie **33**, 489 (1896).
[4]) Pflügers Arch. **72**, 51 (1898).
[5]) Zeitschr. f. Elektrochemie 1906, 349.

$$HAlb^{+} + H_2O \rightleftarrows HAlbOH + H^{+};$$

dem entspricht ein Gleichgewicht:

$$\frac{c_{HAlbOH} \cdot c_H}{c_{HAlb}} = k,$$

aus welchem man ersieht, dass, je grösser c_H ist, umso mehr das Verhältnis $c_{HAlbOH} : c_{HAlb}$, d. h. das Verhältnis zwischen freiem und gebundenem Eiweiss, zugunsten des letzteren verschoben ist, so dass bei grossen c_H-Werten das gebundene Eiweiss ganz vorherrschen, das freie ganz zurücktreten muss. Setzt man also zu einer grossen Säuremenge etwas Eiweiss hinzu, so muss, solange der Säureüberschuss beträchtlich ist, das ganze Eiweiss in das Salz verwandelt werden, die Reaktion muss ganz im Sinne der genannten Reaktionsgleichung von rechts nach links verlaufen, d. h. es müssen H^{+}-Ionen proportional der zugesetzten Eiweissmengen verschwinden. Erst wenn grössere Mengen der Säure verbraucht sind, wird die Hydrolyse sich bemerkbar machen.

Das Gegenstück zu diesem Effekt des sukzessiven Eiweisszusatzes zu einer Säurelösung ist dann der Einfluss eines allmählichen Säurezusatzes zu einer reinen Eiweisslösung. Fragen wir uns hier nach dem voraussichtlichen Verlauf der gegenseitigen Neutralisation, so könnte man einen Moment das Gleiche erwarten, wie im vorigen Fall, nämlich anfangs totale Bindung der Säure durch das überschüssige Eiweiss, entsprechend der eben aufgestellten Gleichgewichtsgleichung, in welcher der Wert c_{HAlbOH} im Vergleich zu c_H eine beträchtliche Grösse haben würde, und dann allmählich eine immer unvollständigere Neutralisation. Aber nach den Angaben von F. A. Hoffmann ist gerade das Umgekehrte der Fall: die ersten geringen Säuremengen, welche einer reinen Eiweisslösung zugesetzt werden, werden gar nicht gebunden, und dann bei weiterem Zusatz wächst allmählich der gebundene Anteil mehr und mehr. Doch gerade das entspricht dem Verhalten des Eiweisses als einer schwachen Base. Man hat nur zu bedenken, dass der Wert c_{HAlbOH} niemals gross sein kann, so wie es eben einen Moment fälschlich angenommen wurde; denn auch die stärksten Eiweisslösungen haben auf alle Fälle, wenn überhaupt eine (siehe Kap. 7), so doch nur eine überaus geringe molekulare Konzentration, entsprechend der Grösse ihres Molekulargewichts (siehe auch S. 25). Dann werden aber Eiweiss und und eine kleine Menge starker Säuren sich nicht anders verhalten können, als das Salz irgendeiner beliebigen sehr schwachen Base und einer starken Säure, welches in grosser Verdünnung total hydrolysiert. So ist z. B. Harnstoffchlorhydrat bereits in $^1/_{32}$-norm. Lösung zu 95% hy-

drolysiert, als das Salz der überaus schwachen Base Harnstoff ($k = 1{\cdot}5.10^{-14}$) und der starken Salzsäure.

Das amphotere Verhalten der Eiweisskörper und ihr Kolloidcharakter.

Wir sind also nach alledem[1]) zu dem Schluss berechtigt, dass die Eiweisskörper sich wie amphotere Elektrolyte verhalten. Dennoch möchte ich am Ende der Erörterungen noch darauf hinweisen, dass immerhin dieser Auffassung auch gewisse Schwierigkeiten entgegenstehen. Wir werden später sehen, dass die kolloidalen Lösungen, zu denen auch die Eiweisslösungen gehören, so gut wie nichts von den typischen Merkmalen der echten Lösungen aufweisen; schon darum kann es bedenklich erscheinen, das Massenwirkungsgesetz, dem in der heute verwendeten Form van 't Hoffs Theorie der Lösungen zu Grunde liegt, zur Beschreibung der Vorgänge in Eiweisslösungen zu verwenden, so wie es hier geschah. Zudem wird sich zeigen, dass auch in Suspensionen, denen wir bestimmt viele kolloidale Lösungen gleichsetzen können, Gleichgewichte zwischen Elektrolyten und suspendierten Teilen vorkommen, welche mit den elektrolytischen, vom Massenwirkungsgesetz beherrschten Gleichgewichten ähnlich, aber doch nicht identisch sind. Es wird sich ferner ergeben, dass bei vielen Kolloiden das amphotere elektrische Verhalten, von welchem wir hier ausgingen (S. 119), nicht bloss unter der H^+- und OH^--Ionenwirkung in die Erscheinung tritt, sondern auch unter dem Einfluss anderer Kationen und Anionen, und dass die Auflösung oder die Klärung opaleszenter kolloidaler Lösungen ebenfalls nicht bloss durch H^+ und OH^-, sondern auch durch andere Ionen und auch durch andere Kolloide erzielt werden kann. Genug, die hier ausführlich besprochene Auffassung, welche sich überaus natürlich aus dem Vorausgeschickten ergab, scheint nicht die einzig mögliche zu sein.

Fünftes Kapitel.

Physikalisch-chemische Analyse organischer Flüssigkeiten.

Die Untersuchung chemischer Gleichgewichte erfordert besondere Mittel.

Der im vorangegangenen Kapitel geführte Beweis des Vorkommens reversibler Vorgänge in den Lösungen, welche die Organismen durchtränken, der Nachweis echter chemischer Gleichgewichte in ihnen ist gleich-

[1]) Siehe hierzu ferner: Spiro u. Pemsel, Zeitschr. f. physiol. Chemie **26**, 233 (1898). Zuntz u. Loewy, Pflügers Arch. **58**, 510 (1894). O. Cohnheim u. Krieger, Zeitschr. f. Biol. **40**, 95 (1900). Erb, ebenda **41**, 309 (1901). v. Rhorer, Pflügers Arch. **90**, 368 (1902).

bedeutend mit der Erkenntnis, dass die gewöhnlich geübten analytischen Methoden für die Untersuchung irgendwelcher Materien hier nicht zureichend sein können. Denn gerade so wie man Gefahr läuft, den totalen Zusammenbruch eines Uhrwerks herbeizuführen, wenn man, während es läuft, hinein greift, um ein Rad herauszulösen, gerade so stürzt ein chemisches System, dessen einzelne Bestandteile sich gegenseitig äquilibrieren, zusammen, wenn man eine Veränderung daran vornimmt. Es ist eine der grossen Errungenschaften der physikalischen Chemie, hier die Mittel gegeben zu haben, auch echte Gleichgewichtszustände untersuchen zu können.

Allerdings ist sicherlich die Gefahr, alle normalen Verhältnisse durch chemische Festlegung, durch Ausfällung, durch Ausschüttelung oder dergleichen aufzuheben, nicht immer gleich gross. Wo neue Gleichgewichte nach der Herausnahme eines Bestandteils sich nur ausserordentlich langsam einstellen, wo also die „chemischen Widerstände" bei den Reaktionen sehr grosse sind, da gelingt eventuell die Feststellung der normalen Menge einer Komponente des Gleichgewichtssystems, noch bevor durch dessen Zusammenbruch alle Mengenverhältnisse und damit auch die Mengen der der Analyse unterworfenen Komponente geändert sind, wie es etwa gelingt, an einem nur mit sehr grosser Reibung sich bewegenden, im Gleichgewicht befindlichen Hebel das Gewicht an einem Hebelarm zu entfernen und es durch Wägung zu bestimmen, noch ehe die Gleichgewichtsstörung das System erheblich aus seiner vorher eingehaltenen Gleichgewichtslage entfernt hat. Wo aber einer jeden Störung leicht und reibungslos eine Neueinstellung in ein anderes Gleichgewicht folgt, da sind auch besondere Hilfsmittel für die Untersuchung der unalterierten Systeme anzuwenden.

Die Untersuchung der Elektrolytgleichgewichte.

Und so ist es begreiflich, dass die Unzulänglichkeit der alten analytischen Methode sich bisher vorzugsweise an den in den organischen Lösungen bestehenden Elektrolytgleichgewichten geltend gemacht hat. Denn die Ionenreaktionen verlaufen im allgemeinen mit unendlicher Geschwindigkeit; daher erwies es sich ja als unmöglich, die Stärken der Säuren und Basen, welche von dem H^+-, resp. OH^--Gehalt ihrer Lösungen, also von dem Gleichgewicht zwischen Ionen und undissoziierten Molekülen abhängen, mit dem vielverwendeten Titrationsverfahren zu ermitteln (S. 111); ebenso wenig liess sich titrimetrisch der wichtige Vorgang der Hydrolyse messen; auch für die Untersuchung des Verhältnisses zwischen Eiweisskörpern und Elektrolyten musste auf die spezifisch physiko-chemischen Verfahren verwiesen werden, welche jetzt erörtert werden sollen. Es wird sich dann im Verlauf der weiteren

Besprechungen zeigen, dass eine befriedigende Beantwortung wichtiger physiologischer Fragen überhaupt erst möglich sein wird, wenn sich die Zusammensetzung der intakten organischen Flüssigkeiten in den molekularen Konzentrationen sämtlicher gelöster Molekül- und Ionensorten ausdrücken lässt. —

Die wichtigsten physiko-chemischen Methoden, mit Hilfe deren Einzelkonzentrationen in unalterierten Elektrolytgleichgewichten festgestellt werden können, beruhen erstens auf der Messung von Reaktionsgeschwindigkeiten, welche, wie wir früher schon sahen (S. 90), den aktiven Massen oder Konzentrationen proportional sind, und zweitens auf der Messung der Arbeitsfähigkeit chemischer Systeme, welche ebenfalls von den in ihnen enthaltenen Konzentrationen abhängt.

Die Inversionsgeschwindigkeit als Mass der H^+-Konzentration.

Was die erste der beiden Methoden, die Messung der Reaktionsgeschwindigkeit für die Beantwortung der uns eben beschäftigenden Frage zu leisten vermag, soll zuerst an dem Beispiel der Geschwindigkeit der Rohrzuckerinversion unter dem Einfluss der Wasserstoffionen erörtert werden. Dabei sei das wichtigste Ergebnis gleich vorausgeschickt: es erweist sich, dass die H^+-Ionen, ohne einen Verbrauch, ohne eine Konzentrationsänderung zu erfahren, den Rohrzucker mit einer Geschwindigkeit invertieren, welche ihrer Konzentration proportional ist. Dieses Ergebnis deckt sich also vollkommen mit dem Ziel, das wir uns für die Analyse der Elektrolytgleichgewichte zu stecken hatten.

Dies vorausgeschickt, scheint nun die Erledigung der Aufgabe, in einer elektrolytischen Lösung den H-Ionengehalt zu bestimmen, überaus einfach zu sein. Es scheint, als brauchte man nur in ihr den chemisch trägen und darum das Gleichgewicht nicht störenden Rohrzucker aufzulösen, dann mit dem Polarisationsapparat zu verfolgen, wann die Inversion beendet ist, und die inzwischen verstrichene Zeit mit derjenigen Zeit zu vergleichen, welche in einer Lösung von bekanntem H-Gehalt für die Inversion des gleichen Zuckerquantums in der gleichen Ausgangskonzentration verbraucht wird. In praxi erweist sich dies Verfahren jedoch als undurchführbar; denn die Umwandlung des Rohrzuckers in Dextrose und Lävulose wird mit dem Fortgang der Reaktion langsamer und langsamer, und wenn nur noch sehr wenig Rohrzucker im Reaktionsgemisch enthalten ist, schliesslich so langsam, dass es überhaupt schwierig wird, den Fortschritt zu beobachten, und noch schwieriger, das Ende der Reaktion mit Sicherheit anzugeben. Dies Übel vergrössert sich noch, wenn die H^+-Konzentration nur klein ist, so dass die Reaktion von vornherein ziemlich träge verläuft.

Die Gleichung der monomolekularen Reaktion.

Diese Ungenauigkeiten lassen sich nun auf folgendem Wege beseitigen. Wir haben früher (S. 90) erfahren, dass die Reaktionsgeschwindigkeit den aktiven Massen oder Konzentrationen der an der Reaktion beteiligten Stoffe proportional ist. Wandle sich also eine Verbindung a in irreversibler Reaktion, d. h. vollständig, Molekül für Molekül in eine andere um, so muss, wenn wir die Geschwindigkeit dieser Umwandlung durch die in dem Zeitteilchen dt umgewandelte Menge dx definieren, mit c die Ausgangskonzentration des Stoffes a, mit $c - x$ also die Konzentration in einem beliebigen Zeitmoment bezeichnen, die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Gleichung bestimmt sein:

$$-\frac{dx}{dt} = k(c - x).$$

Die Geschwindigkeit $\frac{dx}{dt}$ hat ein negatives Vorzeichen, um anzudeuten, dass es sich um eine Abnahme des Stoffes a handelt. k ist eine für das sich zersetzende a charakteristische Konstante, welche die Reaktionsgeschwindigkeit bei $c - x = 1$, also bei der Konzentration 1 bedeuten soll: man nennt sie die Geschwindigkeitskonstante. Die Gleichung drückt also aus, dass der Umsatz in jedem Zeitmoment der augenblicklichen Konzentration proportional ist. Man kann sich danach gut eine Vorstellung von dem Reaktionsablauf machen. Die Geschwindigkeit sei z. B. durch einen Umsatz von einem Fünftel der jeweils vorhandenen aktiven Masse in jeder Zeiteinheit von 1 Sekunde definiert, dann folgt daraus, dass die Geschwindigkeit zu Anfang am grössten ist und sich von da ab stetig verkleinert, um schliesslich unmerklich klein und erst nach einer unendlich langen Zeit Null zu werden; denn sei zu Anfang, zur Zeit 0, die Konzentration gleich 15, so beträgt in der ersten Sekunde der Umsatz $^1/_5$, also 3, zu Beginn der zweiten Sekunde existiert also nur noch die Konzentration 12, der Umsatz beträgt also in der zweiten Sekunde nur noch $2{\cdot}4 = {}^1/_5 . 12$, in der dritten Sekunde 1·9, in der vierten 1·54 und so fort; der Umsatz pro Zeiteinheit wird kleiner und kleiner, so wie es in der Fig. 22 zum Ausdruck kommt, in welcher auf der Abszisse des Koordinatensystems die Zeiten in Sekunden, auf der Ordinate die zugehörigen Konzentrationen aus dem eben fingierten Versuch abgetragen sind.

Für den praktischen Gebrauch wird die Gleichung $-\frac{dx}{dt} = k(c - x)$ durch Integration besser umgeformt in:

$$kt = \ln \frac{c}{c - x},$$

in welcher ln den natürlichen Logarithmus (mit der Basis 2·71828....) bedeutet. Dass diese Gleichung nichts anderes besagt als die vorige, ergibt sich aus folgender Betrachtung:

1. für $t = 0$ wird $\ln c = \ln (c - x)$, also zu Beginn der Reaktion ist $c = c - x$;

2. für $c - x = 0$ wird $t = \infty$, also erst nach unendlich langer Zeit erreicht die Reaktion faktisch ihr Ende;

3. wenn die Zeiten in arithmetischer Progression wachsen, so nehmen die zugehörigen Konzentrationen $c - x$ in logarithmischer ab, d. h. anfangs rasch, dann immer langsamer.

Der Vorzug der zweiten Gleichung vor der ersten ist darin ge-

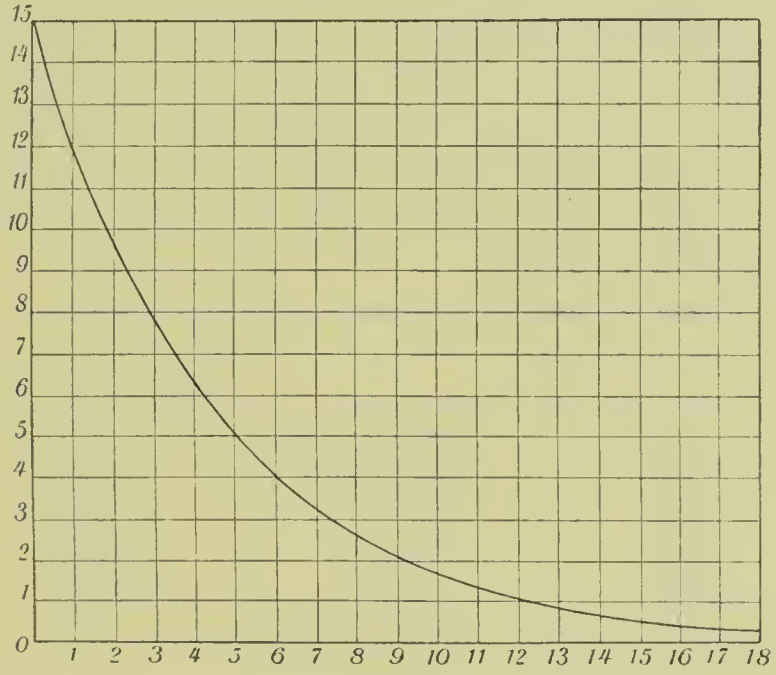


Fig. 22.

legen, dass man zu ganz beliebigen Zeiten t nach dem Beginn der Reaktion durch Beobachtung der gerade noch vorhandenen Konzentration $c - x$ k berechnen, auf Konstanz prüfen und dadurch feststellen kann, ob der ursprüngliche Ansatz, aus dem die zweite Gleichung abgeleitet ist, stimmt, d. h. ob in jedem Moment die Geschwindigkeit gleich k wäre, wenn die Konzentration den Wert 1 hätte.

Kehren wir nun zu dem Beispiel der Rohrzuckerinversion zurück, und verfolgen wir ihren Ablauf mit dem Polarimeter!

Eine bestimmte Lösung drehe zu Anfang eines Versuches die Polarisationsebene um x^0 nach rechts, nach der Inversion um z^0 nach links; $x^0 + z^0$ entspricht dann der Ausgangskonzentration c. Nach einer gewissen Zeit t beträgt die Rechtsdrehung nur noch y^0; dann

entspricht dem Abfall der Konzentration von c auf $c - x$, also der umgesetzten Menge x, die Differenz $x^0 - y^0$. Die vorher aufgestellte Gleichung:

$$-\frac{dx}{dt} = k(x - c)$$

lässt sich auf diesen Fall anwenden, obgleich sich nicht bloss eine Verbindung umwandelt, sondern zu den reagierenden Stoffen ausser dem Rohrzucker auch Wasser gehört, entsprechend der Gleichung:

$$C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O = 2C_6H_{12}O_6.$$

Aber die Wassermenge überwiegt in den wässerigen Lösungen gewöhnlich derart über die Rohrzuckermenge, dass man ihre Abnahme vernachlässigen und sie als konstant betrachten kann. Es ist also, als ob bloss vom Rohrzucker Molekül für Molekül sich spaltet; man bezeichnet deshalb die Reaktion nach van't Hoff als monomolekular.

Die experimentelle Verifizierung der aufgestellten Gleichung ist in dem folgenden Versuchsbeispiel enthalten, in dem es sich um die Inversion einer 20%igen Rohrzuckerlösung mit 0·5-norm. Milchsäure bei 25° handelt (nach Nernst):

t'	y^0	$\frac{1}{t} \log \frac{c}{c-x} = k$
0	34·50° (x^0)	—
1435	31·10	0·2348
4315	25·00	0·2359
11360	13·98	0·2310
16935	7·57	0·2316
29925	— 1·65	0·2330
∞	— 10·77 (z^0)	—

Der Wert k ist nun, wie gesagt, ein Mass der Reaktionsgeschwindigkeit; diese ist doppelt so gross, wenn k sich verdoppelt hat. Die Bestimmung seiner Grösse bei Anwesenheit wechselnder H^+-Konzentrationen führt so zu dem Satz, dass die Inversionsgeschwindigkeit proportional der Wasserstoffionenkonzentration ist. Dieser Satz hat seine breite Basis in dem früher (S. 96) hervorgehobenen, von Ostwald nachgewiesenen Zusammenhang zwischen den Affinitätskonstanten der Säuren und den Inversionsgeschwindigkeiten[1]). Er gilt fast uneingeschränkt; eine sehr beachtenswerte Gültigkeitsgrenze ist immerhin darin gegeben, dass nach Spohr[2]), Arrhenius[3]) u. a. (siehe Kap. 7)

[1]) Siehe auch: Trevor, Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 330 (1892), u. Palmaer, ebenda **22**, 504 (1897).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 194 (1888).

[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie **4**, 237 (1889).

die Anwesenheit von Neutralsalzen die Inversionsgeschwindigkeit in erheblichem Masse mitbestimmt („Neutralsalzwirkung"); so steigert ein Gehalt von nur 0·4 Mol $NaCl$ die Inversion mit Salzsäure um nicht weniger als 26%. Man wird also bei der Verwendung der Inversionsmethode zur Bestimmung des H^+-Gehalts einer Lösung stets auf die gleichzeitig anwesenden Salze zu achten haben.

Neutralsalzwirkung.

In dieser Hinsicht kann es wegen der meist geringfügigen Beimengung von Salzen als einwandsfrei gelten, wenn man den Gehalt des Magensaftes an „freier Salzsäure" mit der Inversionsmethode misst, so wie es F. A. Hoffmann[1]) auf einen Vorschlag von Ostwald tat. Gerade hier liegt aber auch ein Fall vor, dessen Analyse einzig und allein mit physikochemischen Hilfsmitteln vorgenommen werden kann. Bekanntlich schlagen ja bei Anwesenheit grösserer Mengen von Eiweiss im Magensaft die gewöhnlichen Proben auf „freie Salzsäure" mit Kongorot, mit Günzburgs Reagens oder einem anderen Indikator fehl, während zugleich die Titration mit $NaOH$ die Anwesenheit reichlicher „freier Säure" anzeigt. Dies beruht auf nichts anderem, als darauf, dass die Indikatoren nur auf freie „aktuelle" Wasserstoffionen reagieren, bei der Titration aber auch die „potentiellen" H^+ bestimmt werden (siehe S. 100), welche, nach den früheren eingehenden Erörterungen über die Beziehungen zwischen Eiweisskörpern, Säuren und Laugen (S. 119), als in dissoziierbaren und hydrolysierbaren Verbindungen von Säure und Eiweiss enthalten anzusehen sind. Wenn daher die Verdauungskraft eines Magensaftes allein von den aktuellen und nicht von den potentiellen Wasserstoffionen abhängt, so sagt das Titrationsverfahren darüber gar nichts aus, sondern nur ein Verfahren wie die Inversionsmethode, mit der die freien Ionen zu bestimmen sind.

Die H^+-Konzentration im Magensaft.

Eine zweite Methode, welche zur Messung der Wasserstoffionenkonzentration gerade so gut verwendet werden kann, wie die beschriebene Inversionsmethode, beruht auf der Esterzersetzung in Gegenwart von Säuren. Auch diese Spaltung verläuft nach dem Typus der monomolekularen Reaktion, obwohl die Reaktionsgleichung, etwa für das Methylacetat:

Die Esterkatalyse als Mass der H^+-Konzentration.

$$CH_3 . COO . CH_3 + H_2O = CH_3 . COOH + CH_3 . OH,$$

einen bimolekularen Vorgang andeutet. Aber ebenso wie bei der Rohrzuckerinversion kann man wegen des grossen Überschusses die aktive Masse des Wassers als konstant setzen und die Reaktion nach der Formel:

[1]) Zentralbl. f. klin. Medizin **10** (1889) und **11** (1890). Ferner: Schmidts Jahrbücher **233**, 268 (1892).

$$-\frac{dx}{dt} = k(c - x)$$

analysieren. Die Geschwindigkeitskonstante k für eine bestimmte Temperatur ist dann wiederum ein Mass für die Zahl der Wasserstoffionen[1]). Diese beteiligen sich selbst dabei, ebenso wie bei der Inversion, nicht an dem chemischen Umsatz, da sie bei der Reaktion nicht verbraucht werden, sondern sie wirken allein durch ihre Gegenwart. Solche Stoffe heissen allgemein „Katalysatoren", und man spricht daher im vorliegenden Fall kurz von „Esterkatalyse". Neben der Wirkung der H-Ionen kann auch hier wieder die „Neutralsalzwirkung" sich geltend machen; darin liegt dieselbe Begrenztheit in der Anwendbarkeit der Methode, wie bei der Inversionsbestimmung.

Den Fortgang der Zersetzung kontrolliert man durch Titration von Proben, welche man von Zeit zu Zeit dem Reaktionsgemisch entnimmt. Die bei der Katalyse frei werdende Säure vermehrt ja andauernd den Säuregehalt des Reaktionsgemisches, und die abgespaltene Säure ist ein Mass für die zersetzte Estermenge x. Man könnte einen Moment meinen, dass der Gang der Reaktion hier dadurch kompliziert sein müsste, dass durch die abgespaltene Säure die ursprüngliche aktive Masse der katalysierenden H^+-Ionen fortwährend vermehrt wird; aber wenn die Katalysatorkonzentration von vornherein nicht zu gering genommen wird, so wird die Dissoziation der aus dem Ester abgespaltenen Essigsäure oder einer anderen schwachen Säure durch den H^+-Überschuss praktisch total zurückgedrängt. —

Die Verseifungsgeschwindigkeit als Mass der OH^--Konzentration.

Ähnliche Methoden, wie sie zur Bestimmung der H^+-Konzentration dienen, sind auch für die ebenso wichtige Bestimmung des Hydroxylionengehaltes zur Anwendung gebracht worden. Erörtern wir als erste Methode das Gegenstück zu der Esterkatalyse mit Säuren, die Verseifung der Ester mit Basen, welche ebenfalls mit einer messbaren Geschwindigkeit ablaufen kann. Das Prototyp ist die Verseifung von Äthylacetat:

$$CH_3.COO.C_2H_5 + NaOH = CH_3.COONa + C_2H_5OH$$

oder richtiger, wenn man nur die tatsächlich reagierenden Bestandteile berücksichtigt:

$$CH_3.COO.C_2H_5 + OH^- = CH_3.COO^- + C_2H_5.OH.$$

In dieser Reaktion verschwinden, wie man sieht, zwei Molekülsorten, die in einer endlichen Konzentration vorhanden sind, im Gegen

[1]) Ostwald, Journ. f. prakt. Chemie 28, 449 (1883).

satz zu den bisher besprochenen, langsam sich verändernden Systemen, in denen die eine reagierende Komponente, Wasser, in einer praktisch unendlich grossen und darum unveränderten Konzentration vorhanden war. Deshalb kann für diesen Reaktionstypus auch nicht die bisher gebrauchte Formel der monomolekularen Vorgänge gelten.

Die Gleichung der bimolekularen Reaktion.

Machen wir wieder die dem Guldberg-Waageschen Gesetz entsprechende Annahme, dass die Reaktionsgeschwindigkeit den aktiven Massen der reagierenden Stoffe oder ihren Konzentrationen proportional ist, so muss für den Fall der Verseifung von Äthylester, bei der je ein Molekül Ester mit einem Molekül Lauge in Reaktion tritt, bei der also gleiche Molenmengen von Lauge und Ester verschwinden, der Ablauf des Prozesses durch die Gleichung darstellbar sein:

$$-\frac{dx}{dt} = k(c_1 - x)(c_2 - x),$$

wenn c_1 und c_2 die Ausgangskonzentrationen von Lauge und Ester bedeuten. Durch Integration lässt sich daraus die Reaktionskonstante berechnen:

$$k = \frac{1}{(c_1 - c_2)t} \ln \frac{(c_1 - x)c_2}{(c_2 - x)c_1}.$$

Oder für den Fall, dass gleiche Molenmengen zusammengebracht werden, dass also $c_1 = c_2$ ist, gehen die Gleichungen über in:

$$-\frac{dx}{dt} = k(c - x)^2$$

und:

$$k = \frac{x}{t(c - x)c}.$$

Die Anwendbarkeit dieser Gleichungen der bimolekularen Reaktion zeigt das Beispiel eines Verseifungsversuches (nach Nernst): die Zahlen unter x in der folgenden Tabelle bedeuten die Anzahl ccm einer $^1/_{23{\cdot}26}$-norm. Säurelösung, die zu den verschiedenen Zeiten zur Neutralisation von 100 ccm der Reaktionsflüssigkeit nötig waren. Der erste x-Wert 61·95 ist danach ein Mass für die Laugenkonzentration c_1, 61·95 — 14·92 ein Mass für die Esterkonzentration c_2, 61·95 — x ein Mass für x, und führt man noch in der Gleichung für k den natürlichen Logarithmus durch Division mit 0·4343 in den gewöhnlichen dekadischen über, so lässt sich die Geschwindigkeitskonstante leicht nach der Formel berechnen:

$$k = \frac{23{\cdot}26}{0{\cdot}4343 \,.\, 14{\cdot}92 \,.\, t} \log \frac{x \,.\, (61{\cdot}95 - 14{\cdot}92)}{61{\cdot}95\,(x - 14{\cdot}92)}.$$

t	z	k
0	61·95	—
4·89	50·59	2·36
10·37	42·40	2·38
28·18	29·35	2·33
∞	14·92	—

Hier ist also die Geschwindigkeit der Zersetzung, wie vorher durch die H-Ionen, durch die OH-Ionen definiert. Wenigstens dass es auf sie allein ankommt und nicht auch auf die Kationen der Laugen, das kann man daran sehen, dass äquivalente Mengen der starken Laugen $NaOH$, KOH, $Ba(OH)_2$, $Sr(OH)_2$ gleich rasch verseifen, während die schwachen, d. h. wenig dissoziierten Laugen, wie NH_4OH und andere, weniger intensiv wirken (Ostwald). Aber die beiden zersetzenden Einflüsse unterscheiden sich dadurch voneinander, dass das eine Agens, H^-, bei seiner Betätigung intakt bleibt, das andere, OH^-, aufgebraucht wird. Gerade wegen dieses Umstandes sollte man meinen, dass die Messung der Verseifungsgeschwindigkeit für unsere Zwecke, für die Ionenbestimmung in unalterierten Gleichgewichten, hier für die Bestimmung des Hydroxyls, bedeutungslos ist. Das ist aber nicht der Fall, wie die folgende Betrachtung lehrt.

Messung der Hydrolyse durch Esterverseifung.

Nehmen wir als möglichst einfaches Beispiel eines im Gleichgewicht befindlichen Systems, an dem OH-Ionen Anteil haben, die verdünnte Lösung eines Salzes einer schwachen Säure mit einer starken Base, z. B. Kaliumcyanid, das mit Wasser nach der Gleichung reagiert:

$$KCN + HOH \rightleftarrows HCN + KOH.$$

Der Gleichgewichtszustand ist dann, da die aktive Masse des Wassers wegen seines grossen Überschusses in einer wässerigen Lösung als konstant gesetzt werden kann, ausgedrückt durch die Formel:

$$c_{HCN} \cdot c_{KOH} = k \cdot c_{KCN}.$$

In dem System soll die Konzentration an Hydroxylionen bestimmt werden.

Wenn man Essigester zu der Lösung hinzugibt, so werden die OH-Ionen verbraucht, um den Ester in der Reaktion:

$$CH_3.COO.C_2H_5 + KOH = CH_3COOK + C_2H_5.OH$$

zu verseifen. Aber die entstandene Alteration des Gleichgewichts wird augenblicklich durch Fortgang der Hydrolyse des Cyankaliums kompensiert, es bilden sich neue OH-Ionen, die wieder verbraucht werden, und so fort. Die Konzentration an OH^- ist also in jedem Moment bestimmt durch die Geschwindigkeit, mit der es den Ester verseift, und

durch die Tendenz, das Gleichgewicht zwischen KCN einerseits, KOH und HCN andererseits immer wieder herzustellen.

Betrachten wir zuerst, wie das Verhältnis der Komponenten dieses Gleichgewichts im Verlauf der Reaktion sich gestaltet[1]). Nennen wir c_S die Ausgangskonzentration des Salzes, d. h. die Anzahl Mole, die ursprünglich pro Liter aufgelöst wurden, c_L die Konzentration der freien Lauge (gleich $K^+ + OH^-$), x die Konzentration des durch Umsatz mit der Lauge bei der Verseifung entstehenden Kaliumacetats, so ist in einem bestimmten Moment nach Beginn des Prozesses:

$$c_{KOH} = c_L,$$
$$c_{HCN} = c_L + x,$$
$$c_{KCN} = c_S - c_L - x,$$

das Gleichgewicht also ausgedrückt durch:

$$k(c_S - c_L - x) = c_L(c_L + x).$$

Ist der Versuch einige Zeit im Gang, so ist bei der Geringfügigkeit der hydrolytischen Dissoziation die Konzentration an Kaliumacetat viel grösser als die an freiem Alkali, c_L verschwindet also neben x, und es wird:

$$c_L = \frac{k(c_S - x)}{x}.$$

Das ist der allgemeine Wert für die KOH- oder OH^--Konzentration im Verlaufe des Versuches, von der die Geschwindigkeit des Umsatzes in jedem Moment abhängt. Diese ist dann ausdrückbar durch die Gleichung:

$$-\frac{dx}{dt} = k_1(c_E - x)\cdot\frac{k(c_S - x)}{x},$$

in der c_E die Ausgangskonzentration des Esters, k_1 die Reaktionskonstante für die Verseifung von Essigester mit Kalilauge darstellt.

Auf der rechten Seite der Gleichung sind alle Werte bekannt bis auf k; denn k_1 kann man leicht durch einen gewöhnlichen Verseifungsversuch mit Kalilauge ermitteln, und x wird für die Messung der Geschwindigkeit in einem bestimmten Moment durch Titration des dann noch unzersetzten Cyankaliums und Subtraktion des Titers von dem Anfangstiter bestimmt. Man kann also k berechnen, wenn man die Gleichung für die Geschwindigkeit integriert und nach k auflöst:

$$k = \frac{\frac{c_S}{c_E - c_S}\ln\frac{c_S - x_0}{c_S - x_1} - \frac{c_E}{c_E - c_S}\ln\frac{c_E - x_0}{c_E - x_1}}{k_1(t_1 - t_0)};$$

x_0 und x_1 sind die Acetatkonzentrationen zu den Zeiten t_0 und t_1.

[1]) Nach Shields, Zeitschr. f. physik. Chemie **12**, 167 (1893).

Nun war das Gleichgewicht zwischen KCN und den Produkten seiner hydrolytischen Dissoziation in einem beliebigen Zeitpunkt durch die Gleichung:

$$k(c_S - c_L - x) = c_L(c_L + x)$$

definiert. Für den Beginn des Versuches, in dem $x = 0$ ist, gilt dann:

$$k(c_S - c_L) = c_L^2.$$

und in dieser Gleichung ist nur c_L unbekannt.

Damit ist das gestellte Problem gelöst; wir wissen, wieviel freies Alkali, oder besser, wieviel OH^- in der ursprünglichen Cyankaliumlösung von der Konzentration c_S enthalten ist. Wie weit die Methode in physiologischen Versuchen zu brauchen ist, davon später!

Die Geschwindigkeit der Diacetonalkoholspaltung als Mass der OH^--Konzentration.

Eine zweite Methode zur Bestimmung der Hydroxylkonzentration[1]) beruht auf der Umwandlung von Diacetonalkohol in Aceton bei Gegenwart von Alkali nach der Gleichung:

$$CH_3 . CO . CH_2 . C(CH_3)_2 . OH = 2\,CH_3 . CO . CH_3.$$

Eigentlich ist die Reaktion eine typisch reversible, aber in verdünnten wässerigen Lösungen ist die Umwandlung des Alkohols fast vollständig, so dass man den Prozess vom Standpunkte der Reaktionskinetik wie einen irreversiblen monomolekularen betrachten kann. Die Reaktion ist also ganz analog der der Rohrzuckerinversion; die OH-Ionen werden hier ebenso wenig bei der Umwandlung verbraucht, wie dort die H-Ionen, sondern wirken bloss katalytisch, durch ihre Gegenwart, und zwar genau proportional ihrer Konzentration. Da der Alkohol ein um ca. 16 % höheres spezifisches Gewicht hat als das Aceton, so ist wegen der bei der Reaktion erfolgenden starken Ausdehnung des Reaktionsgemisches die Umwandlungsgeschwindigkeit bequem mit einem Dilatometer zu verfolgen. Man findet für verschiedene OH-Konzentrationen die folgenden Geschwindigkeitskonstanten:

c_{OH}	$k_{gef.}$	$k_{ber.}$
0·08762	0·02181	—
0·04503	0·01110	0·01121
0·01841	0·004372	0·004585
0·00929	0·002222	0·002313
0·00468	0·001053	0·001166
0·00235	0·000445	0·000586

Die Geschwindigkeit ist also sehr scharf durch den OH^--Gehalt bestimmt. Allerdings eignet sich die Methode nicht zur Messung der

[1]) Koelichen, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 129 (1900).

Basizität vieler schwacher Laugen; denn die Reaktion verläuft in Gegenwart von Ammoniak und von Aminen langsamer als sie, nach der Dissoziation der Basen zu urteilen, verlaufen sollte, weil sich diese Basen wahrscheinlich mit dem Aceton verbinden. Sie eignet sich ferner nicht, wenn viel Neutralsalz gegenwärtig ist. An deren Abwesenheit war ja auch die Brauchbarkeit der Inversions- und der Estermethode gebunden (S. 129 u. 130). Nur verlangsamen dieselben Salze hier, welche dort beschleunigen (siehe dazu Kap. 7)[1]). —

Theorie der Konzentrationsketten.

Ich komme nun zu der zweiten Gruppe von Methoden, welche bei der Analyse der Elektrolytgleichgewichte verwendet werden können. Sie beruht auf der Messung der Arbeitsleistung, speziell der Produktion elektrischer Arbeit, welche durch chemische Reaktion in dem zu untersuchenden System gewonnen werden kann. Falls dieser Umsatz in ganz engen Grenzen gehalten wird, ändert sich dabei praktisch die Zusammensetzung des Systems nicht, die gewonnene Arbeitsgrösse ist aber ein Mass für die Konzentration der an der Reaktion beteiligten Ionen Wie dieses Mass für unsere Zwecke zu berechnen ist, ergibt sich aus dem Folgenden.

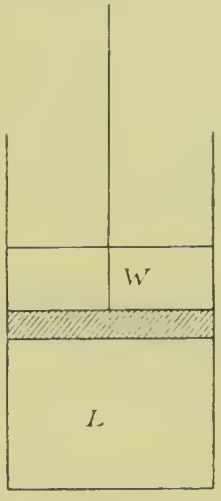


Fig. 23.

Fig. 23 stelle eine der auf S. 14 abgebildeten ähnliche osmotische Maschine dar; C sei ein Zylinder, in welchem ein aus einer semipermeablen Membran gebildeter Stempel S laufe. Unterhalb des Stempels befinde sich eine Lösung L, oberhalb reines Wassers W. Mit diesem Apparat ist es möglich, durch Druck auf den Stempel die darunter befindliche Lösung zu konzentrieren, indem reines Lösungsmittel durch die Stempelsubstanz hindurchtritt. Die Rechnung ergibt, dass, wenn das ursprüngliche Lösungsvolumen v_1 durch die Abwärtsbewegung des Stempels bis auf das Volumen v_2 verkleinert wird, wobei der osmotische Druck der Lösung von p_1 bis p_2 ansteigt, bei Vermeidung aller Energieverluste durch Reibung pro g-Molekül im Minimum die Arbeit:

$$A = RT \ln \frac{p_2}{p_1}$$

aufgewendet werden muss. Umgekehrt vermag dann die gelöste Substanz pro Mol unter den gleichen Bedingungen dieselbe maximale Arbeit

[1]) Über weitere Methoden zur OH^--Messung siehe: Will u. Bredig, Ber. d. d. chem. Ges. **21**, 2777 (1888) (Umwandlung von Hyoscyamin in Atropin); Osaka, Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 661 (1900) (Birotation der Glukose).

zu leisten, wenn sie sich unter Aufwärtsschiebung des Stempels von c_2 auf c_1 ausdehnt. Setzen wir in der Gleichung statt der osmotischen Drucke die molekularen Konzentrationen und statt des natürlichen den dekadischen Logarithmus, so geht die Gleichung über in:

$$A = \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Dieses so ermittelte Arbeitsquantum vermag 1 Mol stets bei Vermeidung unnötiger Energieverluste in maximo zu leisten, wenn es von der höheren Konzentration c_2 auf die niedere c_1 übergeht; dabei geschieht die Arbeitsleistung auf Kosten der Umgebungswärme.

Wir wollen nun annehmen, dass zwei Lösungen von demselben binären Elektrolyten, aber von den verschiedenen Konzentrationen c_1 und c_2 unmittelbar aneinander grenzen, und dass die an ein Grammäquivalent gebundene Elektrizitätsmenge von 96540 Coulomb $= 1F$ so durch die beiden Elektrolyte fliesst, dass der positive Strom von der konzentrierteren Lösung (c_2) zur verdünnteren (c_1) gerichtet ist, so bewegt sich (nach S. 86) der Bruchteil $\frac{u}{u+v}$ eines Grammäquivalents der Kationen in der Richtung des positiven Stromes, geht also von der Konzentration c_2 zur Konzentration c_1 über, und der Bruchteil $\frac{v}{u+v}$ an Anionen bewegt sich in der entgegengesetzten Richtung, von c_1 auf c_2. Der Molenbruch $\frac{u}{u+v}$ der Kationen kann dann dieselbe Arbeit leisten, die aufgewendet werden müsste, um ihn von der niedrigeren Konzentration c_1 auf die höhere c_2 zu bringen, also die Arbeit:

$$A_1 = \frac{u}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Zur Verschiebung der Anionen muss dann umgekehrt die Arbeit:

$$A_2 = \frac{v}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}$$

verbraucht werden. Der Gesamtarbeitsgewinn kann also betragen:

$$A = A_1 - A_2 = \frac{u-v}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Diese Arbeit erscheint nun in einem galvanischen Element als elektrische Energie; es ist also, da die elektrische Energie als das Produkt von Volt $\times$ Coulomb definiert ist:

$$A = 96540\pi = \frac{u-v}{u+v} \cdot \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1},$$

wenn π die elektromotorische Kraft in Volt bedeutet; an der Grenze der beiden Elektrolyte wird also die Potentialdifferenz:

$$\pi = \frac{u - v}{u + v} \cdot \frac{RT}{96540 \,.\, 0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1}$$

herrschen (Nernst).

Es ist nun schon früher (S. 84) darauf hingewiesen worden, dass tatsächlich die Grenze zweier verschieden konzentrierter Elektrolytlösungen der Sitz einer elektromotorischen Kraft sein muss, welche ihre Ursache in der verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen hat; aus dieser letzteren resultiert das Bestreben der Kationen und Anionen, sich voneinander zu trennen, indem das geschwindere Ion dem langsameren im Konzentrationsgefälle vorauseilt und die verdünntere Lösung mit seiner elektrischen Ladung lädt, welche, je nachdem ob das Kation oder das Anion die grössere Geschwindigkeit hat, positiv oder negativ ist. Nunmehr erfahren wir, wie sich nach Nernst[1]) die Grösse dieser elektromotorischen Kraft berechnen lässt, und ersehen zugleich aus der angegebenen Gleichung, in welcher Beziehung diese Berechnung zu dem Problem der Messung von Ionenkonzentrationen steht, welches uns augenblicklich beschäftigt.

Geben wir der Gleichung für π zunächst noch eine etwas andere Form! R ist, in Kalorien ausgedrückt, gleich 1·99 (S. 12). Ferner ist 1 Kalorie gleich 4·18 Volt × Coulomb. Für eine Zimmertemperatur von 17°, also $T = 290$, wird dann:

$$\pi = \frac{u - v}{u + v} \cdot \frac{1{\cdot}99 \,.\, 290 \,.\, 4{\cdot}18}{96540 \cdot 0{\cdot}4343} \log \frac{c_2}{c_1} = \frac{u - v}{u + v} 0{\cdot}0575 \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Flüssigkeits- und Elektrodenpotentiale.

Diese Formel ermöglicht die Berechnung von π für den einfachen Fall einer Konzentrationsdifferenz eines und desselben Elektrolyten. Grenzen verschiedene Leiter aneinander, so wird die Formulierung komplizierter. Für den uns später noch interessierenden Fall, dass zwei verschiedene binäre Elektrolyte von gleicher Ionenkonzentration nebeneinander geschaltet sind, gilt die Formel von Planck:

$$\pi = 0{\cdot}0575 \log \frac{u_1 + v_2}{u_2 + v_1}.$$

in der u_1 und u_2 die Wanderungsgeschwindigkeit der beiden Kationen, v_1 und v_2 die der beiden Anionen bedeuten.

Die Gleichungen sind experimentell verifiziert worden. Rechnung und Versuch ergeben aber, dass diese elektromotorischen Kräfte an den

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie 2, 613 (1888) u. 4, 129 (1889).

Berührungsflächen zweier Elektrolytlösungen meistenteils sehr klein sind; so beträgt z. B., wie man sich leicht ausrechnen kann, für 1-norm. und $^1/_{10}$-norm. Salzsäure π nur 0·0375 Volt, und der Wert wird natürlich noch viel geringer, wenn die Wanderungsgeschwindigkeiten von Kation und Anion nicht so verschieden sind, wie gerade in diesem Fall bei H^+ und Cl^-.

Wenn also ein galvanisches Element, in dem verschiedene Elektrolyte aneinander grenzen, wie z. B. in dem bekannten Daniellelement Zinksulfat und Kupfersulfat, eine bedeutend grössere elektromotorische Kraft besitzt, so müssen die Hauptpotentialdifferenzen nicht an der Berührungsfläche der verschiedenen Lösungen, sondern an den Elektroden gelegen sein. Die Berechnung dieser Differenzen ist also vor allem wichtig; sie gestaltet sich einfach und ähnlich der der Konzentrationspotentialdifferenzen im Fall der sogenannten umkehrbaren Elektroden. Darunter versteht man aus noch zu erörternden Gründen Elektroden, deren Material sich in Ionenform in der sie umspülenden Lösung wiederfindet, also Zink in Zinksulfat, Silber in Silbernitrat u. dgl.

Elektrodenpotentiale bei umkehrbaren Elektroden; der elektrolytische Lösungsdruck.

Wenn eine Flüssigkeit mit einem Gasraum in Berührung gebracht wird, so verdampft ein Teil, bis der Gasraum mit Dampf gesättigt ist; dieser Sättigung entspricht bei einer bestimmten Temperatur ein bestimmter maximaler „Dampfdruck". In vollkommen analoger Weise löst sich ein fester Stoff in Berührung mit dem reinen Lösungsmittel bis zu einer bestimmten Sättigungskonzentration, welcher ein bestimmter osmotischer „Lösungsdruck" entspricht. Metalle haben nun die Eigentümlichkeit, wenn sie sich lösen, in Ionenform in Lösung zu gehen, man bezeichnet ihren Lösungsdruck als „elektrolytischen Lösungsdruck". Dessen Eigenart bringt es mit sich, dass er nicht durch eine analytische oder osmotische Methode gemessen werden kann, wie etwa der Lösungsdruck von Traubenzucker; denn sobald nur wenige Ionen etwa von Zink sich als Zn^{++} vom übrigen Metall losgelöst haben, entsteht ein beträchtlicher elektrostatischer Zug zwischen dem durch die Ionen positiv geladenen Lösungsmittel und dem ebenso stark negativ geladenen Metall und verhindert ein weiteres, dem Lösungsdruck entsprechendes Abdissoziieren. Wohl aber kann dieser Sättigungsdruck des Zinks in anderer Weise gemessen werden. Taucht etwa Zink nicht in das reine Lösungsmittel Wasser ein, sondern in eine Lösung, welche von vornherein schon Zinkionen enthält, also in die Lösung eines Zinksalzes, so kann eine Zn^{++}-Konzentration C gefunden werden, welche gerade dem Lösungsdruck des metallischen Zinks gleich kommt, ihn kompensiert, so dass das Zink nunmehr keine Tendenz mehr hat, in Ionenform in

Lösung zu gehen; man wird den Eintritt dieses Zustandes daran erkennen, dass das Zink, in diese Lösung eingetaucht, keine Ladung annimmt, während es sich in allen niedriger konzentrierten Lösungen von Zinksalz negativ lädt. Wird die Zn^{++}-Konzentration C, welche den elektrolytischen Lösungsdruck des Zinks hat, aber überschritten, so muss Zn^{++} wie Traubenzucker aus seiner übersättigten Lösung in Berührung mit ungelöstem Traubenzucker ausfallen, d. h. das Metall wird sich nun positiv laden. Es ist also klar, dass Zink, welches man mit einer Zinksalzlösung vom elektrolytischen Lösungsdruck C des Zinks in Berührung bringt, keine elektrische Arbeit zu leisten vermag, dass aber dann, wenn die Zn^{++}-Konzentration nur den Wert c hat, pro Mol Zn^{++} eine Arbeit geleistet werden kann, welche den Wert:

$$A = \pi 2F = \frac{RT}{0{\cdot}4343} \log \frac{C}{c}$$

haben muss, $2F$, weil mit einem Mol des doppelt geladenen Zinkions 2·96540 Coulomb bewegt werden. Bei der Bildung einwertiger Ionen ist danach die Potentialdifferenz zwischen einer metallischen Elektrode und der ihre Ionen enthaltenden Lösung allgemein auszudrücken durch:

$$\pi = \frac{RT}{0{\cdot}4343\,F} \log \frac{C}{c} = 0{\cdot}0575 \log \frac{C}{c}$$

(Nernst)[1]).

Aus dieser Betrachtung geht nun auch hervor, was man unter einer „umkehrbaren Elektrode“ zu verstehen hat, nämlich eine solche, an der der Vorgang der Ionenbildung reversibel geleitet werden kann; das ist aber nur dann möglich, wenn der Elektrolyt dieselben Ionen enthält, welche die Elektrode zu bilden vermag.

Im allgemeinen sind die Elektroden Kationenbildner, weil sie meist aus Metallen bestehen. Es können aber auch Chlor, Brom, Jod u. a. als Elektroden dienen, und diese bilden dann Anionen.

Ein einfaches Mass für die Tendenz zur Ionenbildung, für die Grösse des elektrolytischen Lösungsdruckes gewinnt man, entsprechend der oben gegebenen Formel für umkehrbare Elektroden, wenn man die Elektrodensubstanzen mit Lösungen in Berührung bringt, welche sämtlich die Ionen, die jeweils von der Elektrodensubstanz gebildet werden können, in der gleichen Konzentration c enthalten, und wenn man die elektromotorischen Kräfte π dieser umkehrbaren Elektroden bestimmt. In diesem

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 639 (1888).

Sinn sind die folgenden π-Werte[1]) von Elektroden, deren Elektrolyte in bezug auf das Elektrodenion die Konzentration 1 haben, ein Mass für die elektrolytischen Lösungsdrucke; die Plus- und Minuszeichen in der Tabelle geben den Ladungssinn des Elektrolyten an[2]):

K	$= (+ 2{\cdot}92)$	Pb	$= - 0{\cdot}129$
Na	$(+ 2{\cdot}54)$	H	$- 0{\cdot}277$
Ba	$(+ 2{\cdot}54)$	Cu	$- 0{\cdot}606$
Sr	$(+ 2{\cdot}49)$	Hg	$- 1{\cdot}027$
Ca	$(+ 2{\cdot}28)$	Ag	$- 1{\cdot}048$
Mn	$+ 0{\cdot}798$	Pt	$- 1{\cdot}140$
Zn	$+ 0{\cdot}493$	Cl	$- 1{\cdot}694$
Co	$- 0{\cdot}045$	Br	$- 1{\cdot}270$
Ni	$- 0{\cdot}049$	J	$- 0{\cdot}797$

Man ersieht aus dieser Tabelle, dass die „unedlen" Metalle eine starke Tendenz haben, Ionen zu bilden, d. h. in Salzform überzugehen, während bei den „edlen" Metallen diese Tendenz gering ist.

Das Daniellelement.

Rekapitulieren wir nun kurz zusammenfassend die eben gewonnenen Erfahrungen über die Bedeutung des Elektrodenpotentials, des Lösungsdrucks, des Einflusses der Ionenkonzentrationen an dem Beispiel der Betätigungsweise eines galvanischen Elementes. In dem bekannten Daniellelement $Zn \mid ZnSO_4 \mid CuSO_4 \mid Cu$ herrschen an den Elektroden die einander entgegengerichteten Potentialdifferenzen:

$$\pi_1 = \frac{0{\cdot}0575}{2} \log \frac{C_{Zn}}{c_{Zn}} \text{ und: } \pi_2 = \frac{0{\cdot}0575}{2} \log \frac{C_{Cu}}{c_{Cu}}.$$

Da der Lösungsdruck C_{Zn} grösser ist als C_{Cu}, so geht, wenigstens bei der gewöhnlichen Elektrolytfüllung des Elements, der positive Strom im Element vom Zink zum Kupfer, und seine elektromotorische Kraft ist, wenn wir das Berührungspotential an der Elektrolytgrenzfläche vernachlässigen.

$$\pi = \pi_1 - \pi_2 = \frac{0{\cdot}0575}{2} \left(\log \frac{C_{Zn}}{c_{Zn}} - \log \frac{C_{Cu}}{c_{Cu}} \right).$$

Im allgemeinen benutzt man zur Füllung des Daniell einerseits verdünnte Schwefelsäure, d. h. eine Lösung, die zunächst nur sehr wenig Zn^{++} enthält, um den Potentialsprung am Zinkpol recht gross zu machen, andererseits konzentrierte Kupfersulfatlösung, um den Sprung

[1]) Nach Wilsmore, Zeitschr. f. physik. Chemie **36**, 91 (1901), ferner: **35**, 291 (1900) u. Ostwald, ebenda **35**, 333 (1900).

[2]) Die eingeklammerten Werte sind nicht sehr zuverlässig; sie sind nicht durch direkte Messung reversibler Elektroden, sondern auf Umwegen bestimmt worden, auf die ich hier nicht eingehen kann.

am Kupferpol recht klein zu machen. Dann ist die elektromotorische Kraft, die in Richtung vom Zink zum Kupfer wirkt, so gross wie möglich. Wenn man nun aber die Konzentration des Cu^{++} sehr stark herabsetzt, was am einfachsten durch Zusatz von Kaliumcyanid zur Vitriollösung geschieht, da sich dann das komplexe, fast keine Cu-Ionen bildende Salz $K_2(CuCy_4)$ bildet (siehe dazu Kap. 8), so kehrt die Stromrichtung um, weil nun die Potentialdifferenz am Kupferpol wegen der Kleinheit von c_{Cu} über die am Zinkpol überwiegt; das Element arbeitet also im entgegengesetzten Sinne wie sonst.

Berechnung der elektromotorischen Kraft einer Konzentrationskette.

In der Formel für die elektromotorische Kraft des Daniellelementes sind ausser π zwei Unbekannte enthalten, nämlich C_{Zn} und C_{Cu}; die Übereinstimmung zwischen der Nernstschen Theorie der Stromerzeugung und der Wirklichkeit lässt sich also hier nicht ohne weiteres durch Rechnung zeigen. Aber leicht möglich ist es bei manchen der sogenannten Konzentrationsketten, d. h. bei Ketten, in denen zwei Lösungen desselben Elektrolyten, die sich nur durch eine Konzentrationsdifferenz voneinander unterscheiden, nebeneinander geschichtet sind. Taucht man in die beiden Lösungen gleiche Elektroden, konstruiert man z. B. eine Kette:

$$Ag \mid c_1 AgNO_3 \mid c_2 AgNO_3 \mid Ag,$$

in der die Konzentration c_2 über c_1 überwiegt, so ist die vollständige Berechnung von deren Spannung und der Vergleich des gefundenen Wertes mit dem gemessenen möglich. Denn die Spannung ist:

$$\pi = 0{\cdot}0575 \log \frac{C}{c_1} - 0{\cdot}0575 \log \frac{C}{c_2} - \frac{u-v}{u+v} 0{\cdot}0575 \log \frac{c_2}{c_1}, \text{ oder:}$$

$$\pi = 0{\cdot}0575 \log \frac{c_2}{c_1} - \frac{u-v}{u+v} 0{\cdot}0575 \log \frac{c_2}{c_1} = \frac{2v}{u+v} 0{\cdot}0575 \log \frac{c_2}{c_1}.$$

Die einzige Unbekannte C ausser dem gesuchten π hebt sich also fort. In derartigen Versuchen bestätigt die Praxis die Theorie aufs vollkommenste.

Die Säure-Alkali-Kette und die Dissoziationskonstante des Wassers.

Zu den Konzentrationsketten gehört auch die altbekannte Becquerelsche Säure-Alkali-Kette. Taucht man Platinelektroden einerseits in Säure, andererseits in Lauge, so erhält man ein Element von ziemlich starker Spannung. Damit diese konstant ist, muss das Platin an beiden Polen mit Sauerstoff oder mit Wasserstoff gesättigt sein; das ist am ehesten möglich, wenn Platinblech mit einem feinen Überzug von elektrolytisch niedergeschlagenem Platinmohr versehen wird, das wegen seiner der feinen Metallverteilung entsprechenden enormen Oberfläche besonders befähigt ist, Gase zu absorbieren. Die Sättigung mit dem Gas nimmt man in der Weise vor, dass man die „platinierten“ Platin-

bleche zur Hälfte in die Elektrolyte eintauchen, zur Hälfte in eine abgeschlossene Atmosphäre von Sauerstoff oder von Wasserstoff hineinragen lässt[1]). Solche „Gaselektroden" verhalten sich ganz wie metallische; Wasserstoffelektroden liefern Wasserstoffionen, Sauerstoffelektroden durch Reaktion von $2H_2O$ mit O_2 Hydroxylionen. Das als Träger der Gase und als Leiter der Elektrizität dienende Platin dissoziiert natürlich dazu noch Platinionen ab, wenn auch seiner Natur als Edelmetall entsprechend sehr wenige; diese spielen aber, da die Elektrolytlösungen keine Platinionen sonst enthalten, und die Lösungsdrucke darum gleich stark in entgegengesetzten Richtungen wirken, keine Rolle.

Bauen wir nun die „Gaskette" aus Wasserstoffelektroden, normaler Säure und normaler Lauge auf, so tritt der positive Strom an der Säureelektrode aus; die elektromotorische Kraft beträgt bei 18° ungefähr 0·76 Volt. Diese Spannung ist die Summe dreier Potentialdifferenzen. An der Säureelektrode ist die Differenz:

$$\pi_1 = 0{\cdot}0575 \log \frac{C}{c_1},$$

wo C den elektrolytischen Lösungsdruck des Wasserstoffs, c_1 die Konzentration an H^+ in der Säure bedeutet. Diese ist in der 1-Normallösung einer starken Säure etwa 0·80, da die Säure ungefähr zu 80% dissoziiert ist. An der Alkalielektrode herrscht die Spannung:

$$\pi_2 = 0{\cdot}0575 \log \frac{C}{c_2},$$

c_2 ist ein geringer, wenn auch endlicher Wert von H^+, da ja das Wasser, wie wir früher sahen, in schwachem Masse in H^+ und OH^- dissoziiert ist. Zwischen den an Ionen gleich konzentrierten Lösungen von Natronlauge und Salzsäure endlich herrscht die Potentialdifferenz:

$$\pi_3 = 0{\cdot}0575 \log \frac{u_{Na} + v_{Cl}}{u_H + v_{OH}}.$$

Die Gesamtspannung der Kette H_2 | norm. $NaOH$ | norm. HCl | H_2 ergibt sich danach zu:

$$\pi = \pi_2 - \pi_1 + \pi_3 = 0{\cdot}76 = 0{\cdot}0575 \log \frac{0{\cdot}8}{c_2} + 0{\cdot}0575 \log \frac{109}{492},$$

und daraus berechnet sich c_2 zu 1.10^{-14}. Da die Konzentration an Hydroxylionen in der Lauge 0·8 beträgt, so ergibt sich auf diese Weise für die Dissoziationskonstante des Wassers in guter Übereinstimmung mit dem von Kohlrausch durch Leitfähigkeitsmessungen gefundenen

[1]) Siehe darüber: Smale, Zeitschr. f. physik. Chemie **14**, 577 (1894).

Wert (S. 109) $c_H . c_{OH} = 1.10^{-14} . 0{\cdot}8 = 0{\cdot}8 . 10^{-14}$ (Ostwald, Arrhenius, Nernst)[1]).

An Stelle der Wasserstoffelektroden kann man ebenso gut auch Sauerstoffelektroden benutzen, die, wie schon gesagt wurde, als Hydroxylelektroden fungieren. Die elektromotorische Kraft der Kette ist genau die gleiche wie bei Beschickung mit Wasserstoff, so wie die Theorie es begreiflicherweise auch verlangt. In diesem Falle ist die Unbekannte die Konzentration der Hydroxylionen in der normalen Säure, und diese muss wegen der gleich starken Dissoziation der normalen Säure und der normalen Lauge ebenso gross sein, wie die der Wasserstoffionen in der Lauge.

Elektrochemische Messung der H^+-OH^--Konzentration.

Hiermit haben wir in der Verwendung der Gaselektroden ein Mittel gefunden, H^+ und OH^- in der für unsere Zwecke erwünschten Weise, nämlich bei Aufrechterhaltung etwaiger bestehender Gleichgewichtszustände, zu messen. Immer wenn man das Kontaktpotential zwischen einer zu analysierenden Lösung, die die Ionen des Wassers enthält, und einer Lauge, resp. Säure von bekannter Konzentration ausschalten oder hinreichend verkleinern kann, kann man auch mit Wasserstoff- oder Sauerstoffelektroden die Menge der *H*- oder *OH*-Ionen bestimmen. Diese Methode hat vor den früher erörterten auf der Messung von Reaktionsgeschwindigkeiten beruhenden Methoden den grossen Vorzug, dass sich mit ihr Spuren der uns interessierenden Ionen ermitteln lassen, die längst ausserhalb des Messbereichs der anderen Methoden gelegen sind, und dass der Nachweis nicht an die Bedingung des Fehlens von Neutralsalzen gebunden ist.

Elektrochemische Messung anderer Ionenkonzentrationen.

Die Anwendungen auf physiologische Probleme sollen erst später erörtert werden. Zuvor soll jedoch die naheliegende Frage beantwortet werden, ob sich die Messung der übrigen, für physiologische Probleme belangreichen Ionen nach dem gleichen Prinzip durchführen lässt. Das ist nun leider nur in beschränktem Masse der Fall. Die Bestimmung der Konzentration mancher Schwermetallionen würde allerdings keine Schwierigkeiten bieten; man hätte nur nötig, Konzentrationsketten mit den verschiedenen Metallen als umkehrbaren Elektroden zu formieren. Aber die Schwermetalle kommen ja für physiologische Probleme so gut wie gar nicht in Betracht. Viel wichtiger sind wegen ihrer Beziehungen zu den organischen Kolloiden (Kap. 7) und zu gewissen Lebensäusserungen (siehe Kap. 8—10) die Ionen der Leichtmetalle, wie Kalium,

[1]) Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **11**, 521 (1893). Arrhenius **11**, 805 (1893). Nernst **14**, 155 (1894). Ferner: Wijs, Zeitschr. f. physik. Chemie **12**, 514 (1893) u. Shields, ebenda **12**, 167 (1893).

Natrium, Calcium, Magnesium. Aber gerade für sie existieren bisher keine Messmethoden. Denn brauchbare Elektroden lassen sich aus ihnen nicht herstellen, da sie infolge ihres hohen Lösungsdrucks (S. 140) zu leicht angreifbar sind; weder bleibt ihre Oberfläche eine rein metallische, noch erhält sich in ihrer Gegenwart die Flüssigkeit, in die sie eintauchen, intakt. Etwas besser steht es dagegen mit den Anionen. Man bestimmt ihre Konzentration allerdings nicht den früheren Bemerkungen entsprechend, indem man aus ihnen Elektroden formiert analog den Hydroxylelektroden, etwa indem man durch Beladen von Platin mit gasförmigem Chlor Chlorelektroden herstellt; das ist möglich, aber wegen der chemischen Aktivität des Chlors in vielen Fällen ganz unzweckmässig. Auf einem Umwege gelangt man jedoch zum Ziel. Zur Erläuterung diene die folgende Kette:

$$Ag \mid \text{norm. } AgNO_3 \mid \text{norm. } KNO_3 \mid \text{norm. } KCl \mid AgCl_{(fest)} \mid Ag.$$

Die eine Silberelektrode ist also mit dem ausserordentlich schwer löslichen Chlorsilber bedeckt, und auf dieses ist normale Chlorkaliumlösung geschichtet. Zwischen diese und die die andere Elektrode umspülende Silbernitratlösung ist die normale Salpeterlösung nur geschaltet, um die Niederschlagsbildung bei der Berührung von Ag^+ und Cl^- zu verhindern. Die Kette ist eigentlich nichts weiter als eine Konzentrationskette für Silberionen, denn entsprechend der freilich geringfügigen Löslichkeit des Chlorsilbers sind Silberionen in der Chlorkaliumlösung enthalten. Misst man nun die Spannung dieser Kette und zieht die berechenbaren Potentialdifferenzen an den zwei Berührungsstellen der drei Lösungen in Betracht, so kann man den Gehalt an Ag^+ in der Chlorkaliumlösung berechnen. Dieser ist nun im allgemeinen ganz davon abhängig, wieviel Chlorionen anwesend sind; denn der Gehalt wird stets durch die Gleichung:

$$c_{Ag} \cdot c_{Cl} = k$$

geregelt sein. Jedem schwerlöslichen Salz, dessen Lösung mit Bodenkörper in Berührung ist, entspricht ja ein Löslichkeitsprodukt, das nicht überschritten werden kann. Bestimmt man also in der beschriebenen Kette c_{Ag}, und kennt man das Löslichkeitsprodukt des Chlorsilbers k, so kennt man auch den Chlorionengehalt der Chlorkaliumlösung. Man kann die Richtigkeit dieser Überlegungen für den besprochenen Fall nachweisen; denn den Gehalt an Cl^- in einer normalen KCl-Lösung weiss man von vornherein, und k findet man durch Leitfähigkeitsbestimmungen an reinem Wasser, das mit Chlorsilber geschüttelt ist[1]).

[1]) Das sich dann auflösende Chlorsilber kann man wegen der minimalen Kon-

Ähnlich wie in diesem Falle für das Anion Cl^- lassen sich mit anderen Ketten andere Anionen quantitativ feststellen. Das prinzipiell Wichtige an der Methode ist die Herstellung einer Elektrode, die mit einem schwer löslichen Salz des Elektrodenmetalls bedeckt ist und eintaucht in die Lösung eines leicht löslichen Salzes, dessen zu messendes Anion mit dem Anion des schwerlöslichen Salzes übereinstimmt. Eine ähnliche Elektrode für Chlorionenbestimmung ist dementsprechend $Hg \mid Hg Cl_{fest} \mid KCl$, Ostwalds „Normalelektrode", welche bei Füllung mit 1-norm. KCl-Lösung einen Wert $\pi = -0{\cdot}56$ Volt hat. Quecksilber ist wegen der Schwerlöslichkeit der Merkurosalze überhaupt sehr geeignet zum Aufbau von Elektroden, mit denen man Anionen bestimmen kann. Zur SO_4^--Bestimmung könnte z. B. die Elektrode von Bugarszky[1]) $Hg \mid HgSO_{4fest} \mid K_2SO_4$, zur Br^--Bestimmung die Elektrode $Hg \mid HgBr_{fest} \mid KBr$ Verwendung finden. —

Ionenbindungsvermögen der Eiweisskörper.

Ich will nun zunächst gleich hieran anschliessend auf eine früher schon erörterte Frage zurückkommen, nämlich auf die Frage nach den Bindungen zwischen Eiweisskörpern und Elektrolyten (S. 119). Das Verhältnis zu den H^+- und OH^--Ionen wurde schon eingehend besprochen; über das erstere orientierten F. A. Hoffmanns Messungen der Geschwindigkeit der Rohrzuckerinversion und der Esterspaltung durch Säuren in Gegenwart von Eiweissubstanzen (S. 129); die so gewonnenen Resultate wurden später von Bugarszky und Liebermann[2]) durch Messungen an galvanischen Elementen bestätigt und dann durch die Untersuchung der Beziehungen des Eiweiss auch zu den OH^--Ionen erweitert.

Bugarszky und Liebermann, welche die elektrometrische Methode zum ersten Male zur Lösung physiologischer Fragen in Anwendung brachten, bedienten sich bei ihren Untersuchungen der Becquerellschen Säure-Alkali-Kette (S. 141). Sie setzten entweder zur Säure oder zur Lauge Eiweiss hinzu und berechneten aus der elektromotorischen Kraft in der erörterten Weise die Konzentration an H^+ resp. OH^-. Auf diese Weise entstand die auf S. 121 mitgeteilte Tabelle.

---

zentration als vollständig dissoziiert ansehen. Die Leitfähigkeit der Lösung ist daher ein Mass für alles in Lösung befindliche $AgCl$. Wäre dessen Menge 1 Mol in 1 Liter, so betrüge die Leitfähigkeit μ_∞ (nach S. 87) $u + v = 119{\cdot}5$. Beträgt sie aber nur x, so sind nur $\frac{x}{119{\cdot}5}$ Mole in einem Liter enthalten. Bei Ausführung der Messung findet man, dass die gesättigte $AgCl$-Lösung bei 18° 0·0000117-normal ist.

[1]) Zeitschr. f. anorgan. Chemie 14, 145 (1897).

[2]) Pflügers Arch. 72, 51 (1898).

Ausserdem verfolgten die Autoren aber auch die wichtige Frage nach den Beziehungen der Eiweisskörper zu anderen Ionen, deren ausserordentliche Bedeutung uns später noch beschäftigen wird. Sie konstruierten dafür die zwei Ketten $Hg \mid HgCl_{fest} \mid HCl \mid NaCl \mid NaBr \mid HgBr_{fest} \mid Hg$ und $Hg \mid HgCl_{fest} \mid NaCl \mid NaBr \mid HgBr_{fest} \mid Hg$ und setzten dann in der ersten Kette zur Salzsäure, in der zweiten zur Kochsalzlösung wechselnde Mengen von Eiweiss. Dadurch ergab sich, dass, wenn Eiweiss und Salzsäure zusammengebracht werden, nicht bloss, so wie es früher erörtert wurde, H^+ gebunden wird, sondern auch Cl^-, und zwar zeigt der Vergleich mit den Versuchen an der Becquerellkette, dass beim Zusatz kleiner Mengen von Eiweiss zur Säure äquivalente Mengen von H^+ und Cl^- verschwinden, während beim Zusatz grösserer Mengen die H^+-Bindung vorherrscht. Zur Erklärung nehmen Bugarszky und Liebermann die Bildung eines „Albuminiumchlorids" an (S. 121), das je nach dem grösseren oder geringeren Gehalt der Lösung an Chlorionen nicht oder merklich dissoziiert. Noch wichtiger ist das an der zweiten Kette gewonnene Ergebnis, dass beim Zusatz von Eiweiss zu $NaCl$-Lösung kein Verbrauch von Chlorionen, und da überhaupt keine Änderung der elektromotorischen Kraft der Kette eintritt, offenbar auch kein Verbrauch von Na^+-Ionen eintritt, welcher sich in einer Erhöhung der Löslichkeit des Calomels und dadurch in einer Änderung der Kraft äussern müsste. —

Titrations- und Ionenazidität; Titrations- und Ionenalkaleszenz.

Ein zweites Problem, das durch die elektrochemische Methode zugänglicher gemacht werden kann, ist die unendlich oft variierte und immer von neuem umstrittene Bestimmung der Azidität und der Alkaleszenz der organischen Flüssigkeiten.

Ich will zunächst zeigen, wo die Schwierigkeiten für diese Bestimmungen liegen. Die Azidität einer Flüssigkeit drückt man gewöhnlich durch diejenige Menge Lauge aus, welche ein gewisses Quantum der Flüssigkeit gerade zu neutralisieren vermag; die Alkaleszenz ist dementsprechend durch eine bestimmte, zur Neutralisation ausreichende Menge Säure definiert. Zur Erkennung des Neutralpunktes benutzt man gewöhnlich den Farbwechsel eines Indikators; aber es ist eine alte, früher (S. 113) auch erklärte Erfahrung, dass bei verschiedenen Indikatoren der Farbwechsel nach dem Zusatz verschiedener Mengen der neutralisierenden Substanz eintritt; danach gäbe es also verschiedene Neutralitäten. Heute besitzen wir aber als physikochemische Definition des Neutralpunktes die Gleichung:

$$c_H = c_{OH} = 0{\cdot}8 \,.\, 10^{-7}$$

(S. 109 u. S. 142), und wir werden später sehen, dass die Erreichung dieses Gleichgewichtes zwischen H^+ und OH^- ziemlich genau durch

den Farbenumschlag des Phenolphtaleïns angezeigt wird. Wir könnten also die zuerst gegebenen Definitionen für Azidität und Alkaleszenz jetzt dahin modifizieren, dass wir darunter die bis zum Farbenumschlag des Phenolphtaleïns zuzusetzenden Quanta Lauge oder Säure verstehen.

Kritik des Titrationsverfahrens.

Nun ist aber diese Messmethode, welche bekanntlich mit titrierten Lösungen von starken Laugen und Säuren ausgeführt wird, aus einem schon früher besprochenen Grunde mangelhaft: das Titrationsverfahren misst unterschiedslos starke und schwache Säuren und Basen, es zeigt stets nur die Summe der „aktuellen" und „potentiellen" H^+ und OH^--Ionen (S. 100), nicht die einzelnen Summanden. Aber die vorausgegangenen Besprechungen enthalten ja verschiedene Beispiele dafür, dass die Geschwindigkeit der chemischen Prozesse sehr erheblich davon beeinflusst wird, wieviel freie H^+- oder OH^--Ionen in der Volumeneinheit enthalten sind; es ist schon danach mit Bestimmtheit zu sagen, dass auch die Geschwindigkeit der Stoffwechselreaktionen durch ein Mehr oder Weniger an diesen Ionen verändert werden kann, und welche bedeutende Rolle die Reaktionsgeschwindigkeit im Leben der Organismen spielt, dafür wird später eine Fülle von Tatsachen angeführt werden. Die Titration sagt also über die Zusammensetzung der Flüssigkeiten, welche die Zellen der Organismen umspülen, und welche sowohl schwache Basen, wie schwache Säuren enthalten, zu wenig aus; es könnte geschehen, dass eine Flüssigkeit einmal eine schwache Säure in grösserer Konzentration, das andere Mal eine stärkere Säure in geringerer Konzentration enthält: dann würde die Titrationsmethode die erstere für saurer erklären, als die letztere, während der Gehalt an freiem H^+ in dieser grösser ist, als in jener. Man sieht daraus, dass man eine „Titrationsazidität" und eine „Ionenazidität" voneinander unterscheiden muss[1]), und dass beide in keinem einfachen Zusammenhang miteinander zu stehen brauchen, wie es auch wirklich nicht der Fall ist (S. 158). Genau das gleiche gilt für die Alkaleszenz.

Die Titriermethode ist aber auch noch aus anderen Gründen für Aziditäts- und Alkaleszenzbestimmungen nicht zulänglich. Um das zu zeigen, will ich die Bildung des „sauren" Harns aus dem „alkalischen" Blut auf folgendes einfache Schema reduzieren: im Blut besteht neben verschiedenen anderen elektrolytischen Gleichgewichten eines zwischen den Ionen H^+, $HPO_4^=$ und $H_2PO_4^-$, derart dass:

$$\frac{c_H \cdot c_{HPO_4}}{c_{H_2PO_4}} = k$$

[1]) Höber, Hofmeisters Beiträge **3**, 525 (1903).

ist. Wird nun irgendwie durch die Stoffwechselreaktionen die Konzentration der Wasserstoffionen um x vergrössert, so muss sich das Gleichgewicht in dem Sinn verschieben, dass $H_2PO_4^-$ gebildet wird und $HPO_4^=$ verschwindet, bis ein neues Gleichgewicht:

$$\frac{(c_H + x - y) \cdot (c_{HPO_4} - y)}{(c_{H_2PO_4} + y)} = k$$

sich eingestellt hat. Überschreitet auf diese Weise die Konzentration an $H_2PO_4^-$ einem gewissen Schwellenwert im Blut, so treten die Nieren in Funktion und befördern den Überschuss heraus in den Harn; so wird ein Teil der im Körper gebildeten Wasserstoffionen in dem Komplex $H_2PO_4^-$ eliminiert. $H_2PO_4^-$ ist aber, wie wir schon früher (S. 112) sahen, eine Säure, welche im Harnwasser zum Teil in die Ionen H^+ und $HPO_4^=$ dissoziiert. Die Azidität des Harns rührt also teilweise von der Anwesenheit der Säure $H_2PO_4^-$ her; nehmen wir der Einfachheit halber zunächst an, sie allein bedinge die Azidität, so würde eine titrimetrische Aziditätsmessung darauf hinauslaufen müssen, ihre Menge festzustellen. Bei der Ausführung der Titration zeigt sich nun aber, dass eine genaue Bestimmung daran scheitert, dass $H_2PO_4^-$ keine starke, sondern eine schwache Säure ist. Wäre das primäre Phosphorsäureion eine starke Säure, so verliefe bei der Titration die Reaktion zwischen $H_2PO_4^-$ und $NaOH$ in der gewöhnlichen Weise (S. 100) als Ionenreaktion:

$$HPO_4^= + H^+ + Na^+ + OH^- = HPO_4^= + Na^+ + HOH$$

vollständig, wie die Neutralisation irgend einer starken Säure mit einer starken Base, d. h. nach dem Zusatz von 1 Mol $NaOH$ zu 1 Mol $H_2PO_4^-$ wäre der Neutralpunkt $c_H = c_{OH}$ erreicht. $H_2PO_4^-$ ist aber eine so schwache Säure, dass die geringfügige c_H-Konzentration von $0{\cdot}8 \cdot 10^{-7}$, welche den Neutralpunkt charakterisiert, noch ausreicht, um die Dissoziation von $H_2PO_4^-$ in $HPO_4^= + H^+$ zurückzudrängen; erst bei einem gewissen Überschuss der OH^--Ionen über die H^+-Ionen ist die Dissoziation des $H_2PO_4^-$ vollständig. Man muss also, wenn man sämtliches $H_2PO_4^-$ titrimetrisch bestimmen will, über den Neutralpunkt hinaustitrieren, d. h. nicht bloss bis zum Farbenumschlag des Phenolphtaleïns, sondern um ein bestimmtes, aber nicht weiter kenntliches Mass darüber hinaus. Von dieser Notwendigkeit kann man sich leicht überzeugen, wenn man in reinem, neutralen Wasser das sekundäre Natriumphosphat Na_2HPO_4 auflöst: denn dessen Lösung rötet sich mit Phenolphtaleïn, als Zeichen dafür, dass die $HPO_4^=$-Ionen H^+-Ionen des Wassers wegfangen, so dass zur Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen H^+ und OH^- weitere Moleküle H_2O dissoziieren müssen, und ein OH^--Über-

schuss resultiert, welcher vom Phenolphtalein angezeigt wird. Daraus geht klar hervor, dass die Reaktion $HPO_4^{=} + H^+ = H_2PO_4^-$ nur verhindert werden könnte, wenn man das Salz Na_2HPO_4 von vornherein in schwach alkalisch gemachtem Wasser auflöste. — Kurz, die Säure $H_2PO_4^-$, welche wir mit vollem Rechte für das Zustandekommen eines Teiles der Harnazidität verantwortlich machten, lässt sich mit $NaOH$ nicht genau titrieren; und das Gleiche gilt für andere saure Salze des Harns. Man hat gemeint, um die Schwierigkeiten herumkommen zu können, wenn man Substanzen dem Harn zumischte, welche mit $H_2PO_4^-$ unlösliche primäre Phosphate erzeugen, um so die für die Azidität massgebenden Bestandteile herauszufangen; es ist ja aber ganz klar, dass man auch auf diese Weise nicht zum Ziel gelangen kann, da sich nicht ein Ion für sich aus einem elektrolytischen Gleichgewicht herausnehmen lässt, ohne dass während der Herausnahme mit unmessbar grosser Geschwindigkeit Verschiebungen eintreten[1]). Nimmt man hinzu, dass die Dissoziationsverhältnisse weiter von der Konzentration, von der Gegenwart anderer Salze, von der Temperatur mitbestimmt sind, so steigt damit die Unübersichtlichkeit der Vorgänge, welche sich bei der Titration abspielen. Beachten wir schliesslich noch, dass für die titrimetrische Reaktionsbestimmung an anderen organischen Flüssigkeiten, wie etwa am Blut, noch weitere erhebliche Erschwerungen hinzutreten durch die Gegenwart von Eiweisskörpern, welche, wie extrem schwache Basen, grosse Mengen der neutralisierenden Säuren festzulegen vermögen, so erscheint es nur natürlich, dass noch keines der vielen vorgeschlagenen Titrationsverfahren allgemein befriedigt hat.

Der Begriff der Titrationsazidität und der Titrationsalkaleszenz lässt sich also, wie wir sehen, nicht scharf umschreiben, und wenigstens in diesem Punkte sind die physikochemischen Verfahren den massanalytischen überlegen, mit welchen die Azidität und die Alkaleszenz als Ionenazidität und als Ionenalkaleszenz gemessen werden. Immerhin soll damit keineswegs ausgedrückt sein, dass durch die Undefiniertheit der Reaktion die Titrationen wertlos sind; wir werden im Gegenteil später davon zu reden haben, worin die massanalytisch gewonnenen Ergebnisse mehr besagen als die physikochemischen Werte. —

Physiologische Bedeutung der Hydroxylionen.

Zu Beginn der Kritik der Titration wurde hervorgehoben, dass die Kenntnis der H^+- und der OH^--Konzentrationen unser Interesse wegen der Aktivität dieser Ionen im Stoffwechsel beansprucht. Namentlich gilt das für die Hydroxylionen, welche zweifellos gewisse Lebens-

[1]) Siehe darüber und über das Folgende: Höber, Hofmeisters Beitr. 3, 525 (1903).

prozesse zu steigern vermögen, während die H^+-Ionen ziemlich allgemein Protoplasmagifte sind. Virchow[1]) fand schon vor fünfzig Jahren, dass eine erloschene Flimmerbewegung oder der Geisselschlag der Spermatozoen durch stark verdünnte Natronlauge oder Sodalösung wieder angefacht werden kann. Und diese Bewegung ist nur ein äusserliches Merkmal innerlicher Aktivierung, ein Zeichen für die Erhöhung des Stoffwechsels oder wenigstens für die Erhöhung der Oxydationen. Denn es gibt eine grosse Zahl von Sauerstoffreaktionen in der anorganischen und der organischen Chemie, welche durch die Gegenwart von Hydroxylionen begünstigt werden; so beschleunigen Alkalihydroxyd und Ätzbaryt die Oxydation des Wasserstoffs; viele Zuckerarten, Aldehyde, Pyrogallol werden vom Luftsauerstoff merklich nur in alkalischer Lösung angegriffen, und vor allem werden die Oxydationsfermente, unter deren Einfluss die desoxydablen Komponenten des Protoplasmas verbrannt werden, durch geringe Mengen von Hydroxylionen aktiviert. Denn Spitzer[2]) fand, dass das aus verschiedenen Organen von Warmblütern extrahierte Oxydationsferment Wasserstoffperoxyd in einer 0·006-normalen Sodalösung kräftiger spaltet, als in reinem Wasser; nach den Messungen von Shields[3]) enthielte diese Lösung ungefähr $1{\cdot}4 . 10^{-3}$ g-Ion OH^- im Liter. Zu den äusseren Zeichen des veränderten Stoffwechsels gehört auch die Vergrösserung der Lebensdauer, welche nach Loeb[4]) bei Paramäcien, nach Herbst[5]) bei den Plutei von Seeigeln durch Alkalizusatz erzeugt werden kann; bei Paramäcien, welche in einer Engelmannschen Kammer einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt wurden, verlängerte sich das Leben durch einen Zusatz von $NaOH$ bis zur Konzentration $6 . 10^{-5}$ um nicht weniger als 100—200%. Auch die Entwicklungsgeschwindigkeit wird nach Herbst[6]) und Loeb[7]) bei den Seeigeln erheblich durch Hydroxylionen beschleunigt, und viele Bakterien züchtet man bekanntlich auf alkalischem Nährboden. Den Einfluss der OH^--Ionen auf die kontraktilen Elemente demonstriert ein Experiment von Gaule[8]), nach dem der Schlag des Froschherzens durch $1 . 10^{-4}$ OH^- gekräftigt wird; ähnliche Beobachtungen machte Herbst. Endlich zeigte es sich, dass die aktive Fähigkeit zur Befruchtung bei den Seeigel-Spermatozoen nach

[1]) Arch. f. pathol. Anat. **4**, 133 (1854).
[2]) Pflügers Arch. **67**, 615 (1897).
[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie **12**, 167 (1893).
[4]) Pflügers Arch. **73**, 422 (1898).
[5]) Arch. f. Entwicklungsmechanik **17**, 416 (1904).
[6]) Ebenda **7**, 486 (1898) u. **17**, 416 (1904).
[7]) Ebenda **7**, 631 (1898).
[8]) du Bois-Reymonds Arch. 1878, 291.

Herbst[1]) an ein ganz bestimmtes Intervall von OH^--Konzentrationen, desgleichen die passive Fähigkeit bei den Seeigeleiern an ein bestimmtes, aber höher gelegenes Intervall von OH^- gebunden ist, und dass die notwendigen Alkaleszenzen bei verschiedenen Arten verschiedene sind; im engsten Zusammenhang hiermit steht die Aufsehen erregende Entdeckung von Loeb[2]), dass durch Zusatz von 1–2 ccm 0·1-norm. $NaOH$ zu 100 ccm Meerwasser die Spermatozoen von Seesternen (Asterias, Asterina, Pyknopodia) zur hybriden Befruchtung von Eiern von Seeigeln (Strongylocentrotus purpuratus) gebracht werden können. — Aus all dem ersieht man, dass die Hydroxylionen für viele Phasen des Lebensprozesses von grosser Bedeutung sein können. Es wäre freilich unrichtig, aus den angeführten Beispielen den Schluss zu ziehen, dass, weil ein OH^--Ionenzusatz die Lebensprozesse steigern oder wenigstens ändern kann, in der Norm im Zellmedium ein OH^--Ionenüberschuss herrscht. Wir werden vielmehr gleich sehen, dass wenigstens das Blut neutral ist; für mehrere der anderen in Betracht kommenden Lösungen liegen die notwendigen Messungen noch nicht vor. —

Die Reaktion des Blutes; Messung mit Gasketten.

Für die physikalisch-chemische Reaktionsbestimmung des Blutes habe ich folgendes Prinzip angegeben[3]): wenn man aus Wasserstoffelektroden, Blut und einer Säure von bekanntem Dissoziationsgrad eine Gaskette (S. 142) aufbaut, so lässt sich unter bestimmten Voraussetzungen aus der elektromotorischen Kraft der Kette die H^+- resp. OH^--Konzentration im Blut berechnen. Technisch gestaltet sich die Ausführung so, dass man die gegenseitige Beeinflussung von Säure und Blut ausschaltet, indem man zwischen beide eine Kochsalzlösung einschiebt. Ich habe dafür eine Lösung von 0·125-normal angegeben, und zwar aus folgenden Gründen: Die Elektrolyte des Blutplasmas bestehen zu etwa drei Vierteln aus Kochsalz und seinen Ionen; den Rest bilden in der Hauptsache Kohlensäureionen mit Na^+, dazu in kleinen Mengen K, Ca, Mg, Phosphate und SO_4. Die Wanderungsgeschwindigkeiten aller dieser Kationen und Anionen differieren nicht erheblich voneinander; deshalb kann man sich vom elektrochemischen Standpunkt aus alle diese Elektrolyte durch den einen Elektrolyten Kochsalz ersetzt denken; nach den Leitfähigkeitsmessungen, welche Bugarszky und Tangl[4]) am Blutserum von Säugetieren ausgeführt haben, wird dann den Serumelektrolyten ungefähr eine 0·125-norm. $NaCl$-Lösung entsprechen. Man darf

[1]) Arch. f. Entwicklungsmechanik **17**, 416 (1904).
[2]) Pflügers Arch. **104**, 325 (1904).
[3]) Höber, Pflügers Arch. **81**, 522 (1900).
[4]) Pflügers Arch. **72**, 531 (1898).

also annehmen, dass, wenn man Blut und eine 0·125-norm. *NaCl*-Lösung nebeneinander schaltet, nur eine chemische, aber keine nennenswerte elektrochemische Verschiedenheit zwischen den beiden Lösungen herrscht, d. h. dass so gut wie keine Potentialdifferenz an den Grenzen von Blut und Kochsalzlösung auftritt. Dagegen besteht eine solche an der Grenze von Kochsalzlösung und Säure; sie lässt sich aber nach der Planckschen Gleichung (S. 137) berechnen, wenn die Konzentrationen der beiden Elektrolyte so gewählt werden, dass beide Lösungen in bezug auf die Ionen gleich konzentriert sind, wenn man also neben die 0·125-norm. *NaCl*-Lösung etwa 0·125-norm. *HCl* schaltet. Man kann nach Bugarszky[1]) und Abegg und Bose[2]) aber auch diese Potentialdifferenz eliminieren, wenn man statt der reinen 0·125-norm. Salzsäure etwa 0·01-norm. *HCl* + 0·125-norm. *NaCl* verwendet; massgebend ist dabei, wie aus den theoretischen Erörterungen von Abegg und Bose zu ersehen ist, dass zur Säure ein Salz im Überschuss hinzugesetzt wird, welches das gleiche Anion wie die Säure hat. Die Kette ist also schliesslich in ihrer einfachsten Form folgendermassen zusammengesetzt:

$$H_2 \mid 0{\cdot}01\,HCl + 0{\cdot}125\,NaCl \mid 0{\cdot}125\,NaCl \mid \text{Blut} \mid H_2,$$

und bezeichnet man mit C den elektrolytischen Lösungsdruck des Wasserstoffs, mit x die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes, so ist die elektromotorische Kraft dieser Kette:

$$\pi = -\,0{\cdot}0575 \log \frac{C}{0{\cdot}01} + 0{\cdot}0575 \log \frac{C}{x} = 0{\cdot}0575 \log \frac{0{\cdot}01}{x};$$

man kann also, wenn man π misst, x berechnen. Man findet dann bei der Untersuchung von frischem, defibriniertem Säugerblut bei Zimmertemperatur für x meistens den Wert $0{\cdot}3 - 0{\cdot}7 \,.\, 10^{-7}$ [Fraenckel[3]), Farkas[4]), Höber[5])]; da die Wasserstoffionenkonzentration in reinem Wasser $0{\cdot}8 \,.\, 10^{-7}$ beträgt, so ist also das defibrinierte Blut von Säugetieren eine so gut wie neutrale Flüssigkeit.

Dieses Resultat erscheint im Hinblick auf die nicht unerhebliche Titrationsalkaleszenz des Blutes zunächst ganz überraschend; deshalb will ich sogleich hinzufügen, worauf ich später genauer eingehen werde, dass dieselbe neutrale Reaktion noch durch eine zweite Methode fest-

---

[1]) Zeitschr. f. anorg. Chemie **14**, 145 (1897).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **30**, 545 (1899). Siehe auch: v. Rhorer, Pflügers Arch. **86**, 586 (1901).

[3]) Pflügers Arch, **96**, 601 (1903).

[4]) Ebenda **98**, 551 (1903).

[5]) Ebenda **99**, 572 (1903).

gestellt werden kann, welche von der elektrochemischen ganz verschieden ist.

Es ist des weiteren festgestellt worden, dass nicht bloss das defibrinierte Blut annähernd neutral reagiert, sondern auch das ungeronnene, resp. durch Hirudin ungerinnbar gemachte[1]), dass auch bei der Körpertemperatur des Warmblüters die Neutralität erhalten bleibt[2]), und dass Serum sich nicht anders verhält als Blut. Es ist also so gut wie sicher, dass auch das im Körper zirkulierende Blut annähernd neutral reagiert.

Die Untersuchungen haben ferner gezeigt, dass die Reaktion des Blutes bis zu einem gewissen Grade von seinem Kohlensäuregehalt abhängig ist. Die ersten von mir gemessenen Werte[3]) wurden nämlich während andauernder Durchströmung des Blutes mit Wasserstoff bestimmt; es zeigte sich, dass unter diesen Umständen, unter denen die normal im Blut enthaltene Kohlensäure ausgetrieben wird, eine alkalische Reaktion sich einstellt, welche immerhin auch noch äusserst geringfügig ist, da sie durch den Wert $c_H = 0{\cdot}012 - 0{\cdot}028 \,.\, 10^{-7}$ oder $c_{OH} = 52 - 22 \,.\, 10^{-7}$ repräsentiert wird, also geringer ist, als $^1/_{100\,000}$-norm. *NaOH*. Ich habe später zur Entscheidung der Frage, in welchen Breiten die Reaktion des Blutes unter den wechselnden Kohlensäurespannungen im Körper sich ändern kann, Messungen ausgeführt, bei denen die Gaselektroden von verschiedenen Gemischen von Wasserstoff und Kohlendioxyd umspült wurden, und erhielt folgende Reaktionswerte:

Gasmischung		$10^7 \,.\, c_H$	$10^7 \,.\, c_{OH}$
Vol.-Proz. H_2	Vol.-Proz. CO_2		
100	0	0·012—0·028	52—22
98·4	1·6	0·31	2·0
97·56	2·44	0·47	1·4
96·82	3·18	0·37	1·7
96·19	3·81	0·34	1·9
95·85	4·15	0·49	1·3
95·74	4·26	0·58	1·1
93·49	6·51	0·79	0·81
90·81	9·19	0·89	0·72
90·05	9·95	0·74	0·86
84·50	15·50	0·94	0·68
73·65	26·35	1·55	0·41
70·95	29·05	2·37	0·27
42·14	57·86	2·98	0·21

[1]) Höber, l. c.

[2]) Fraenckel, l. c., Farkas, l. c.

[3]) Pflügers Arch. **81**, 522 (1900).

Sieht man von den kleinen Unregelmässigkeiten in der Tabelle ab, welche damit zusammenhängen, dass die Messungen am Blut verschiedener Tiere ausgeführt sind, deren Reaktion ein wenig individuell variiert, so zeigt sich, dass innerhalb der physiologischen Breiten der CO_2-Spannung von 0·03 — 0·06 Atmosphären, welche den CO_2-Gehalten von 3—6 Volumenprozenten entsprechen, der H^+-Gehalt des Blutes nur relativ unbeträchtlich schwankt und sich auch nur wenig vom Neutralpunkt $0{\cdot}8 \cdot 10^{-7}$ entfernt hält, während im Gebiet der kleineren CO_2-Spannungen eine Änderung der Spannung die Reaktion weit stärker beeinflusst. Immerhin lehren, wie die folgende Tabelle[1]) zeigt, Messungen an einem und demselben Blut unter verschiedenen CO_2-Spannungen, dass eventuell das arterielle Blut doppelt so viele OH^--Ionen enthält, als das venöse.

	Gasmischung		$10^7 \cdot c_{OH}$
	Vol.-Proz. H_2	Vol.-Proz. CO_2	
I	96·82	3·18	1·74
	95·85	4·15	1·31
	90·05	9·95	0·865
II	97·56	2·44	1·37
	90·81	9·19	0·72
III	98·4	1·6	2·04
	95·74	4·26	1·1

Die Reaktionsmessung des Blutes mit Indikatoren.

Diese Gaskettenmessungen werden nun, wie gesagt, aufs beste durch Untersuchungen ganz anderer Natur bestätigt. Friedenthal[2]) machte darauf aufmerksam, dass Phenolphtaleïn von Blutserum und anderen organischen Flüssigkeiten, wie Milch, Galle, Speichel nicht gerötet wird, und zog aus dieser Betrachtung den Schluss, dass alle diese Flüssigkeiten neutral reagieren. Allerdings geriet Friedenthal mit seinem eigenen Schluss in Konflikt, als er später[3]) feststellte, dass Elektrolytlösungen, in denen eben der Farbenumschlag des Phenolphtaleïns zustande kommt, einen H^+-Gehalt von $0{\cdot}002 — 0{\cdot}01 \cdot 10^{-7}$, resp. einen OH^--Gehalt von $300 — 60 \cdot 10^{-7}$ besitzen, also Gehalte, welche vom Neutralpunkt noch recht weit entfernt sind. Indessen kann man doch an dem von Friedenthal aufgestellten Prinzip festhalten, nämlich eine ganze Reihe von Indikatoren sozusagen auf H^+-, resp. OH^--Konzen-

[1]) Höber, l. c. S. 586.

[2]) Zeitschr. f. allgem. Physiologie **1**, 56 (1901).

[3]) Engelmanns Arch., Verhandl. d. physiol. Gesellsch. 8. Mai 1903. Zeitschr. f. Elektrochemie 1904, 113. Zeitschr. f. allgem. Physiol. **4**, 44 (1904).

trationen eichen, indem man sich einen Satz von Elektrolytlösungen herstellt, deren Reaktion so abgestuft ist, dass jede Stufe gerade den Farbenumschlag eines bestimmten Indikators erzeugt; wenn man dann mit Gasketten oder mit sonst einer physiko-chemischen Methode den H^+-Gehalt jeder einzelnen Stufe misst, so gewinnt man dadurch die Möglichkeit, irgend einer beliebigen Lösung also etwa einer organischen Flüssigkeit, welche bei einem ganz bestimmten Indikator, den man ihr zusetzt, und nur bei ihm Farbenumschlag bewirkt, eine bestimmte Reaktion, ausgedrückt in H^+-, resp. OH^--Konzentrationen, zuzuschreiben.

Auf den Vorschlag von Nernst haben nun Salessky[1]) und Fels[2]) solch eine Eichung vorgenommen. Die folgende Tabelle enthält die von den beiden Autoren mit verschiedenen Methoden erhaltenen H^+-Werte, welche bestimmten Indikatorfärbungen zugehören; bis auf die Angaben für Tropäolin 000 stimmen die Werte recht gut miteinander überein:

Indikator	Farbenumschlag	$10^7 . c_H$ (Fels)	$10^7 . c_H$ (Salessky)
Tropäolin 000	orange ⇄ rot	0·000063	0·1
Phenolphtaleïn	rot	0·174	0·032
	farblos	0·32	0·13
Curcumin W	rot	0·24	0·48
Lackmus	blau ⇄ rot	1·1	0·1
			0.63
p-Nitrophenol	gelb	1·8	—
	farblos	7·4	—
Methylorange	gelb	59	63
	orange	851	—
	rot	5000	15850
Congorot	rot → weinfarben	389	—
	blau → weinfarben	1738	589
Methylviolett	violett	41690	—
	blau	89130	19950

Die Tabelle zeigt, dass den Neutralpunkt $c_H = 0{\cdot}8 . 10^{-7}$ ungefähr Phenolphtaleïn, Curcumin *W* und Lackmus anzeigen. Die Phenolphtaleïnwerte speziell besagen, dass, wenn normales Blutserum Phenolphtaleïn nicht rötet, es $0{\cdot}1 - 0{\cdot}3 . 10^{-7}$ oder mehr H^+ enthalten wird, womit die Kettenmessungen gut übereinstimmen, welche den Wert $c_H = 0{\cdot}3 - 0{\cdot}7 . 10^{-7}$ ergaben. Dagegen stimmen die Werte von Salessky und Fels nicht mit den Angaben von Friedenthal überein, welcher, wie gesagt, als Umschlagsgebiet für Phenolphtaleïn die Werte $c_H = 0{\cdot}002 - 0{\cdot}01 . 10^{-7}$ angab. Der Grund liegt in einer nicht ganz zuverlässigen Methodik[3]). Man kann also auch erst auf Grund der Messungen von

[1]) Zeitschr. f. Elektrochemie 1904, 205.
[2]) Ebenda 1904, 208.
[3]) Siehe dazu: Fels l. c.

Salessky und Fels behaupten, dass auch die Indikatoren eine neutrale Reaktion des Blutes anzeigen.

Mit der von Salessky und Fels gegebenen Skala wird man auch imstande sein, den H^+- resp. OH^--Gehalt verschiedener anderer Flüssigkeiten festzustellen; falls dabei, wie es bei organischen Flüssigkeiten leicht der Fall sein kann, eine Eigenfarbe der Lösungen als Komplikation hinzukommt, wird man sich wohl des von Fels angegebenen Kunstgriffs bedienen können, den Farbenumschlag mit dem Spektroskop zu konstatieren. —

Das Zustandekommen der neutralen Reaktion des Blutes.

Wir wollen nun noch einen Augenblick bei der Betrachtung der Art und Weise verweilen, durch welche die annähernd neutrale Reaktion des Blutes der Säuger erzielt ist. Die Blutflüssigkeit ist eine elektrolytische Lösung; ihre Neutralität könnte man entweder mit einer Lösung von Neutralsalzen, d. h. Salzen starker Säuren und starker Basen nachahmen, oder auch mit einer Lösung, welche sowohl Salze starker Basen und schwacher Säuren, als auch Salze schwacher Basen und starker Säuren enthält. Jede dieser zwei Salzsorten wird dann zwar hydrolytisch gespalten, und die erste Sorte würde, für sich allein gelöst, eine alkalische Reaktion, die zweite für sich eine saure Reaktion erzeugen; beide Hydrolysen zusammen könnten aber eventuell eine neutrale Reaktion bedingen. Es brauchten z. B. nur die Dissoziationskonstanten der schwachen Säuren und der schwachen Basen gleich gross zu sein, dann würde, wie sich leicht aus den Gleichungen für die Hydrolyse auf S. 111 und 118 ableiten lässt, eine Mischung äquivalenter Mengen der beiden Salzsorten neutral reagieren. Dieser zweiten Art Lösungen ähnelt nun das Blut, und zwar fungieren, ihrem amphoteren, resp. kolloidalen Charakter entsprechend, als schwache Basen und als schwache Säuren in erster Linie die Eiweisskörper. Diese Art der Herstellung der Neutralität unter Hinzuziehung von schwachen Säuren und schwachen Basen bietet aber einen grossen Vorteil. Angenommen, es zirkulierte als Blutflüssigkeit nur das neutrale Salz einer starken Säure und einer starken Base, z. B. das Kochsalz, so brauchte nur irgendwo im Körper eine Spur einer starken Base oder einer starken Säure zu entstehen, so wäre sofort die physiologische, neutrale Reaktion der Flüssigkeit aufgehoben. Ganz anders bei der Bildung der Neutralität nach dem zweiten Prinzip. Hier können unbeschadet selbst grössere Quanten H^+ oder OH^- irgendwo im Körper gebildet oder irgendwie sonst dem Blut einverleibt werden, ohne dass die Neutralität so bald verloren zu gehen braucht. Fingieren wir z. B. folgenden Fall: Es werden grössere Mengen Na_2CO_3 und NH_4Cl miteinander aufgelöst; beide Salze hydrolysieren, so dass folgendes Gemisch entsteht:

$$\begin{array}{cccc} Na^+ & HCO_3^- & H^+ & OH^- & NH_4^+ & Cl^- \\ & \diagdown\diagup & & \diagdown\diagup & & \\ & H_2CO_3 & & NH_4OH, & & \end{array}$$

in welchem $c_H = c_{OH}$ sein möge; die Hydrolyse sei sehr weitgehend, so dass die Konzentrationen der freien Kohlensäure und des freien Ammoniumhydroxyds ziemlich beträchtliche Werte annehmen. Wird jetzt etwas starke Säure zugemischt, so wird dadurch die Dissoziation der Kohlensäure in ihre Ionen noch weiter zurückgedrängt, es verschwindet also H^-: gleichzeitig wird aber auch $NH_4 . OH$ dissoziieren, es entstehen also OH^--Ionen, welche der eingetretenen Neutralitätsstörung entgegenarbeiten. Es ist klar, dass, je grösser der Vorrat an freier schwacher Säure und an freier schwacher Base in solch einem Gemisch ist, umso eher eine Gleichgewichtsstörung wieder ausgeglichen werden kann, sei es, dass sie durch den Zutritt einer starken Säure oder einer starken Base herbeigeführt wurde. Dass in diesem Sinn die Komponenten des Blutes fungieren, dass in der Tat eine Reaktionsänderung des Blutes durch Zusätze relativ schwierig herbeigeführt werden kann, darauf hat Friedenthal[1]) aufmerksam gemacht; er zeigte, dass man zu Blutserum 70mal mehr Natronlauge hinzufügen muss, als zu reinem Wasser, um die gleiche Phenolphtaleïnrötung zu erzeugen, und dass man sogar 327mal soviel Säure anwenden muss, um die gleiche Methylorangerötung zu erhalten. Und mit diesen Versuchen komme ich auf das früher kritisierte Titrationsverfahren zurück. Sein grosser Wert beruht darauf, dass es zu zeigen vermag, welche „Säurebindungsvermögen" oder „Basenbindungsvermögen" eine organische Flüssigkeit besitzt. Am Blut speziell kann man also mit dem Titrationsverfahren feststellen, bis zu welchem Grade es sich gegen Reaktionsstörungen zu wehren vermag, resp. wie weit sich ein Blut bereits gewehrt hat. In diesem Punkte ist die massanalytische Methode der physikalisch-chemischen überlegen. —

Die Ionenazidität des Harns.

Bei meiner ersten Angabe der elektrochemischen Methode zur Reaktionsbestimmung des Blutes[2]) hob ich hervor, dass nach demselben Prinzip eine Reaktionsmessung an anderen organischen Flüssigkeiten, z. B. am Harn, möglich sei. Dass ein Bedürfnis nach einer derartigen Ergänzung der bis dahin allein geübten Titrationsverfahren besteht, ist aus den vorangegangenen Erörterungen wohl ersichtlich. Ich will daher hier nun noch kurz auf die Resultate der Ionenaziditätsbestimmung

[1]) Engelmanns Arch., Verhandl. d. physiol. Gesellsch. zu Berlin. 8. Mai 1903.
[2]) Pflügers Arch. **81**, 522 (1900).

des Harns eingehen. Von v. Rhorer[1]) und mir[2]) sind wiederum aus Wasserstoffelektroden, Säure, Kochsalzlösung und Harn galvanische Elemente aufgebaut worden, deren elektromotorische Kraft zur Berechnung des H^+-Gehaltes vom Harn gerade so wie beim Blut (S. 152) verwendet werden kann. Eine gewisse Komplikation für die Zusammenstellung der Ketten resultiert hier nur daraus, dass der Elektrolytgehalt des Harns nicht so wie beim Blut als konstant angesetzt werden kann[3]), sondern innerhalb sehr weiter Grenzen variiert, wie ja überhaupt der Harn eine höchst inkonstant zusammengesetzte Flüssigkeit darstellt (siehe Kap. 11). Zwar kann man sich auch hier wieder den Elektrolytgehalt durch eine reine Kochsalzlösung repräsentiert denken, wie beim Blut, weil die Ionen, die in erheblicheren Konzentrationen vorhanden sind, alle ungefähr die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit haben, es kann also glücken, die Kontaktpotentialdifferenz zwischen dem Harn und dem in der Kette angrenzenden Elektrolyten in Wegfall zu bringen; nur hat die elektrochemisch indifferente Kochsalzlösung hier einen variablen Wert, nämlich die Konzentration einer Kochsalzlösung von derselben Leitfähigkeit, wie sie der zu untersuchende Harn besitzt. Dementsprechend habe ich meine Messungen mit folgenden Ketten ausgeführt:

$$H_2 \mid c_1 HCl \mid c_1 NaCl \mid \text{Harn} \mid H_2,$$

in welcher $c_1 NaCl$ und der Harn die gleiche Leitfähigkeit hatten. Die Potentialdifferenz zwischen HCl und $NaCl$ ist mit der Planckschen Formel (S. 137) leicht zu berechnen. Um von den erhältlichen Resultaten eine Vorstellung zu geben, teile ich folgende zwei Tabellen mit, in denen unter $10^5 . c_H$ die Ionenazidität, unter tit. die Titrationsazidität (bei Phenolphtaleïn als Indikator) verzeichnet ist:

Morgenharne		Nephritisharne		Bemerkungen
$10^5 . c_H$	tit.	$10^5 . c_H$	tit.	
0·58	0·046	2·34	0·019	Nephrit. interstit. 28. IX.
0·52	0·034	1·50	0·018	„ „ 1. X.
0·50	0·042	0·84	0·027	„ „ 6. X.
0·46	0·069	1·10	0·020	„ „ 8. X.
0·31	0·075	2·20	0·022	„ acuta 26. IX.
		2·10	0·020	„ „ 29. IX.
		0·56	0·014	„ interstit. chron. 30. IX.
		0·67	0·050	„ „ „ 1. X.

[1]) Pflügers Arch. **86**, 586 (1901).

[2]) Höber, Hofmeisters Beiträge **3**, 525 (1903) (Versuche von Jankowsky).

[3]) Bugarszky, Pflügers Arch. **68**, 389 (1897).

Aus der ersten Tabelle ist ersichtlich, dass der normale Harn auch im physiko-chemischen Sinn sauer ist; nach den übereinstimmenden Werten von v. Rhorer und mir schwankt die Ionenazidität des normalen Harns etwa zwischen 0·04 und $1 \cdot 0 . 10^{-5}$. Beide Tabellen zeigen, dass, wie es als theoretisch möglich erscheinen musste (S. 147), Ionenazidität und Titrationsazidität voneinander unabhängig sind. Endlich lehrt die zweite Tabelle, dass bei Erkrankungen abnorm hohe Ionenaziditäten vorzukommen scheinen, von denen das Titrationsverfahren nichts angibt. Vielleicht lohnt sich also eine klinische Verwendung der Methode.

Sechstes Kapitel.

Die Permeabilität der Plasmahaut.

Ich komme nunmehr zu den osmotischen Eigenschaften der Zellen zurück; ich erinnere daran, dass vornehmlich das Phänomen der Plasmolyse auf diese Eigenschaften die Aufmerksamkeit lenkte, dass sich dann in der Anwendung der Theorie der Lösungen ein Weg bot, um unter Hinzuziehung der Hypothese, dass der Plasmolyse die Existenz einer semipermeablen Haut in der Oberfläche des Protoplasmas zugrunde liegt, zu einer quantitativen Bemessung der osmotischen Eigenschaften der Zellen zu gelangen, und dass die Vorausberechnung plasmolytischer Grenzlösungen schliesslich den Beweis für das Bestehen der vermuteten Zusammenhänge lieferte. Nur die Lösungen der Elektrolyte bildeten dabei eine Ausnahme; ihnen gegenüber versagte die Theorie von dem Zustandekommen der Plasmolyse zunächst, da die faktischen plasmolytischen Grenzkonzentrationen beträchtlich hinter den theoretischen Werten zurückblieben. Erst die Aufstellung der elektrolytischen Dissoziationstheorie beseitigte auch diese Schwierigkeiten, und erst von da ab, wo man die plasmolytischen Werte nicht bloss von Nichtleitern, sondern ebenso auch von den Leitern im voraus berechnen konnte, schien ein klares Verständnis der osmotischen Eigenschaften erreicht.

Indessen sind alsbald von neuem Schwierigkeiten aufgetaucht; es sind Stoffe aufgefunden worden, deren Grenzkonzentrationen nicht, wie die der Elektrolyte, zu niedrig erscheinen, sondern welche im Gegen-

teil zu gross sind, oder es handelte sich sogar um Stoffe, welche überhaupt nicht plasmolysieren. Anfangs waren es nur ganz gelegentliche, zufällige Beobachtungen, die in dieser Richtung gemacht wurden: Glycerin und Harnstoff wurden durch die Angaben von Klebs und von de Vries als Stoffe bekannt, welche Pflanzenzellen auf die Dauer nicht zu plasmolysieren vermögen. Derartige Beobachtungen häuften sich. Schliesslich wurde dann die Frage nach der Abhängigkeit der Plasmolysierfähigkeit von der physikalisch-chemischen Natur der Stoffe systematisch von Overton bearbeitet, der durch eine Reihe ausgezeichneter Arbeiten auf dieser neuen Etappe im Studium der osmotischen Verhältnisse bei den Zellen den Weg ebnete und gleichzeitig im unmittelbaren Anschluss an seine Experimente eine Reihe anderer Fragen, die Physiologen und Mediziner schon lange beschäftigen, der Lösung zu nähern vermochte. —

Von den elektiven Fähigkeiten des Protoplasten.

Wenn irgendwelche chemische Verbindungen von Zellen aufgenommen oder von ihnen abgegeben werden, so sind das Prozesse, die je nach ihrer Einfachheit und Übersichtlichkeit oder nach ihrer Kompliziertheit eine ganz verschiedene Beurteilung erfahren. Können wir nachweisen, dass zu ihrer Realisierung mehr Bedingungen erfüllt sein müssen, als wir einstweilen übersehen können, so werden die Vorgänge gewöhnlich unter die vitalen klassifiziert und als Zellsekretion und Zellresorption bezeichnet. Ohne weiteres geschieht das, wenn die abgegebene Verbindung ganz besonderer Art ist, ausserhalb der Zelle im Organismus sonst gar nicht vorkommt, also das Produkt ihres spezifischen Stoffwechsels ist. Ohne weiteres geschieht es auch, wenn ohne die Existenz eines Konzentrationsgefälles oder sogar entgegen einem Konzentrationsgefälle ein Stoff, der sonst auch überall in einem Organismus, in seinen Organen und Säften vorkommen mag, abgegeben oder aufgenommen wird, wenn z. B. eine an Kochsalz und Harnstoff reichere Flüssigkeit als Harn durch die Nierenzellen aus einer an Kochsalz und Harnstoff ärmeren Flüssigkeit, dem Blut, produziert wird. Es geschieht aber auch dann, wenn von zwei einander chemisch ganz nahe verwandten Stoffen, z. B. zwei Anilinfarbstoffen, der eine aufgenommen, der andere „zurückgewiesen“ wird: man spricht dann wohl von dem „spezifischen Wahlvermögen“, von den „elektiven Fähigkeiten“ des Protoplasten, von seinen Affinitäten zu gewissen Verbindungen. Aber Brauchbarkeit oder Unbrauchbarkeit, Nützlichkeit oder Schädlichkeit in einer erkennbaren oder mehr verborgenen Form brauchen gar nicht für Aufnahme oder Nichtaufnahme entscheidend zu sein, und wenn die chemische Ähnlichkeit zwei Stoffe auch zu den gleichen chemischen Reaktionen mit Zell-

bestandteilen befähigen sollte, so könnten doch physikalische Differenzen im einen Fall die Aufnahme möglich machen, im anderen verhindern. Gerade wenn man die Frage nach den Bedingungen für die Aufnahme und Abgabe von Stoffen durch Zellen stellt, muss man die physikalischen Beziehungen zwischen Stoff und Protoplastenoberfläche berücksichtigen, weil ja die chemischen Reaktionen in der Hauptsache sich wohl unabhängig von der Plasmahaut erst im Inneren der Zelle abspielen. Solange auf die Eigenschaften der Plasmahaut als adsorbierender Substanz, als Lösungsmittel, als Diffusionsmembran für grosse und kleine Moleküle nicht Rücksicht genommen ist, solange fällt der Akt der Stoffaufnahme und -abgabe ganz und gar in den unanalysierten Komplex der Zelltätigkeit, in den die differentesten Vorgänge zusammengefasst sein können, während, wie sich zeigen wird, eine Trennung in eine „rein physikalische" Stoffaufnahme und -abgabe von einer sozusagen physiologischen, d. h. an den unversehrten Stoffwechsel der Zelle gebundenen sich sehr wohl vornehmen lässt. Wenn eine Verbindung im Inneren der Zelle neu gebildet und dann nach aussen abgegeben wird, so kann die Bildung uns zwar unverständlich sein, weil wir die einzelnen Reaktionen innerhalb der Zelle nicht verfolgen können, das Heraustreten ist uns aber begreiflich, sobald wir wissen, dass der Stoff durch die Plasmahaut diffundieren kann; ist aber die Durchgängigkeit der Haut für einen Stoff mit ihren physikalischen Eigenschaften unvereinbar, und sehen wir dennoch den Durchtritt erfolgen, wie das z. B. für die meisten anorganischen Neutralsalze gilt, dann liegt in diesem Verhalten ein Fingerzeig, dass noch andere Bedingungen als die einer bestimmten Adsorptionsfähigkeit, einer Lösungsfähigkeit bei dem Salzwechsel erfüllt sein müssen. Wenigstens wird also durch die Zergliederung der unaufgeklärten Resorptions- und Sekretionsvorgänge in einzelne Phasen, die durch physikalische oder chemische Einzelprozesse definiert sind, das zu lösende Problem schärfer definiert.

Plasmolysierbarkeit und Permeabilität der Plasmahaut.

Die Plasmolysierbarkeit der pflanzlichen Zellen beruht nun, wie wir gesehen haben, auf der Semipermeabilität der Plasmahaut in bezug auf die wässerige Lösung des plasmolysierenden Stoffes. Darum muss umgekehrt die Plasmolyse dann unmöglich werden, wenn die Plasmahaut für die gelösten Stoffe permeabel ist. Nach dem, was eben erwähnt worden ist, gibt es allerdings auch Stoffe, die bestimmt ins Zellinnere hineingelangen, wie z. B. das Natriumchlorid, das in keinem Protoplasten fehlt, und die dennoch eine exquisite Plasmolyse veranlassen können. Sicher gelangt aber das Kochsalz nicht auf einfach diosmotischem Wege hinein; wie, wissen wir freilich nicht. Aber immer dann, wenn das

Eindringen ein einfacher diosmotischer Prozess ist, tritt keine oder wenigstens keine dauernde Plasmolyse ein. Die Plasmolyse beruht ja auf dem Bestehen einer osmotischen Druckdifferenz, die sich allein durch Wasserbewegung entgegen dem Konzentrationsgefälle der gelösten Stoffe ausgleicht. Wenn aber die Haut für die gelösten Stoffe permeabel ist, dann tritt an die Stelle der Wasserbewegung die Bewegung der gelösten Stoffe entlang dem Konzentrationsgefälle in das Protoplasma hinein, bis der Druckausgleich erfolgt ist; dann erleidet also der Zelleib keine Volumenänderung, die sich in der Loslösung der Plasmahaut dokumentieren würde. Nur oder vornehmlich dann, wenn das Konzentrationsgefälle eines zur Diffusion durch die Plasmahaut befähigten Stoffes in die Zellen hinein sehr steil ist, dann kann sich beides, Stoff- und Wasserbewegung, geltend machen, genau wie in einem gewöhnlichen mit konzentrierter Kupfersulfatlösung gefüllten Osmometer aus Schweinsblase, in welches, obgleich die Haut für Kupfersulfat permeabel ist, dennoch Wasser eindringt, weil das Kupfersulfat nicht momentan die Haut passiert und sich über die äussere Flüssigkeit bis zur gleichen Konzentration verbreitet, wie sie innen herrscht. Aber wie hier der Vorgang der Wasserbewegung wieder rückgängig wird, indem nach dem schliesslich doch erfolgenden Ausgleich der Konzentrationsdifferenz nun auch die noch bestehende hydrostatische Druckdifferenz wieder verschwindet, indem das gehobene Niveau im Osmometersteigrohr sinkt, so auch bei den Zellen; die anfänglich entstandene Plasmolyse, die die konzentrierte Lösung des permeierenden Stoffes trotz seiner Permeabilität anfangs verursachte, vergeht allmählich wieder, weil nach erfolgtem Konzentrationsausgleich in bezug auf den plasmolysierenden Stoff immer noch ein osmotischer Überdruck auf seiten des Protoplasten herrscht durch die Anwesenheit der normalen, von der Plasmahaut umschlossenen, gelösten Protoplasmabestandteile. Wie also dort das anfangs ins Osmometer eingedrungene Wasser wieder zurücksinkt, wenn der Überdruck im Osmometer ausgeglichen ist, so geht es hier in die Zellen, aus denen es erst herausgepresst wurde, wieder zurück, wenn der Überdruck von aussen nicht mehr existiert. Die Intensität und die Leichtigkeit, mit der diffusible Stoffe Plasmolyse verursachen können, ist allerdings nicht bloss von der Steilheit des Konzentrationsgefälles bestimmt, sondern es kommt ausserdem die grössere oder geringere Schnelligkeit, mit der ein gelöster Stoff in die Plasmahaut einzudringen und sie zu durchdringen vermag, in Frage. Glycerin gehört z. B. nach Overton[1]) zu denjenigen Verbindungen, die nur langsam diosmieren

[1]) Vierteljahrsschrift d. naturforsch. Gesellsch. in Zürich 40, 1 (1895).

und ebenso langsam auch wieder, wenn die Zellen in reines Wasser gebracht werden, exosmieren. Bringt man daher Algen in eine verdünnte hypotonische oder isotonische Glycerinlösung, deren Konzentration man ganz allmählich durch langsames Verdunsten anwachsen lässt, so tritt niemals Plasmolyse ein, selbst wenn der Gehalt allmählich auf 50% ansteigt, weil jede kleine Konzentrationsdifferenz Zeit hat, sich auszugleichen; führt man dann aber die Zellen mit einem Male in reines Wasser über, so vermag das Glycerin, das im Zellinnern in derselben Konzentration vorhanden ist, als bisher aussen, nicht rasch genug durch die Plasmahaut nach aussen zu diffundieren, als dass nicht durch den kolossalen osmotischen Überdruck die Zellhaut gesprengt würde, ähnlich, wie wir früher sahen, dass Pollenkörner platzen, wenn sie in reines Wasser fallen. Overton gibt in diesem Experiment eine Methode an, um die Festigkeit pflanzlicher Zellhäute zu messen; denn man braucht nur diejenige Glycerinkonzentration zu ermitteln, bei der die Zellen nach Überführung in Wasser zuerst zerplatzen, um in dem betreffenden osmotischen Druck ein Mass für die Widerstandskraft der Haut zu gewinnen.

Abstufungen in der Permeabilität der Plasmahaut.

Man kann nach all dem unterscheiden zwischen Stoffen, die in Pflanzenzellen nicht eindringen, zwischen solchen, die langsam, und solchen, die schnell eindringen, je nachdem sie in schwach hypertonischen Lösungen eine dauernde, eine nur anfängliche und dann allmählich wieder verschwindende oder gar keine Plasmolyse hervorrufen. Nach Overton liegt die Grenzkonzentration für Rohrzucker bei Hydrocharis-wurzelhaaren zwischen 7 und $7^1/_2$%; die Plasmolyse in der $7^1/_2$%igen Lösung tritt in 10 Sekunden ein; fügt man aber zu 7% Rohrzucker noch 3% Methylalkohol, so dass der gesamte osmotische Druck dem einer 35%igen Rohrzuckerlösung entspricht, so tritt keine Spur von Plasmolyse ein. So rasch durchdringt Methylalkohol die Plasmahaut.

Zu den Verbindungen, die schnell in den Protoplasten hineindiffundieren, gehören nun nach Overton[1]) die einwertigen Alkohole, Aldehyde, Ketone, Aldoxime, Ketoxime, Mono-, Di- und Trihalogenkohlenwasserstoffe, Nitroalkyle, Alkylcyanide, die neutralen Ester der anorganischen und vieler organischer Säuren, Anilin u. a. Langsamer diosmieren die zweiwertigen Alkohole und die Amide der einwertigen Säuren, noch langsamer Glycerin, Harnstoff, Thioharnstoff, schliesslich auch Erythrit, und kaum merklich die sechswertigen Alkohole, Hexosen, Aminosäuren und Neutralsalze der organischen Säuren.

[1]) Vierteljahrsschrift d. naturforsch. Gesellsch. in Zürich **44**, 88 (1899).

Messung der Permeabilität für Alkoide und andere Zellgifte.

Die Untersuchung einiger Stoffe erfordert besondere Anordnungen der Experimente. Protoplasmagifte wären z. B. in der Grenzkonzentration nicht zu den Messungen zu brauchen; man kann sie aber in kleinen Mengen zur isotonischen Lösung eines indifferenten, nicht permeierenden Körpers hinzufügen und zusehen, ob nun die Mischung als hypertonische Lösung wirkt oder nicht. Nach dieser „Methode der Partialdrucke" untersucht man auch das diosmotische Verhalten sehr schwer löslicher Körper.

Der Untersuchung vieler besonders interessanter Stoffe, die hauptsächlich in Pflanzen gebildet werden und auf tierische Organismen intensiv wirken, der Alkaloide, kommt eine Eigentümlichkeit vieler Pflanzenzellen zugute, die die Feststellung ihres Durchdringungsvermögens leicht macht, nämlich der Gerbsäuregehalt ihres Zellsaftes: denn mit Gerbsäure bilden die Alkaloide bekanntlich schwer lösliche Salze, die sich als Niederschlag zeigen müssen, wenn Alkaloid durch die Plasma- und Vakuolenhaut hindurchdiffundiert (Overton)[1]). Die Reaktion ist ausserordentlich fein: Strychnin z. B. erzeugt noch in einer Verdünnung von 1 g auf 10000 bis 20000 Liter Wasser einen deutlich im Mikroskop sichtbaren Niederschlag in Zellen von Spirogyra.

Die meisten Alkaloide, wie Coniin, Nikotin, Atropin, Strychnin, Brucin, Cocain durchdringen äusserst schnell den Protoplasten, ebenso wie ihre Ausgangsstoffe Pyridin und Chinolin: denn das gerbsaure Salz fällt sofort nach Einbringung der Spirogyren in die Lösungen im Zellsaft aus. Manche Alkaloide enthalten aber Gruppen in ihrem Moleküle, die das Eindringen ebenso verzögern, wie sie es in den vorher schon aufgeführten einfacheren chemischen Verbindungen tun: Morphin z. B. diosmiert langsamer als andere; man muss das wohl auf die Anwesenheit der zwei alkoholischen Hydroxylgruppen in seinem Molekül beziehen.

Der Gerbsäureniederschlag zeigt sich übrigens nicht bei jeder beliebigen Konzentration, sondern es muss erst ein für jedes Alkaloid typischer Schwellenwert überschritten sein. Das ist natürlich so zu erklären, dass erst das Löslichkeitsprodukt aus der Alkaloid- und der Gerbsäurekonzentration überschritten sein muss, ehe die Ausfällung eintritt; das Löslichkeitsprodukt ist selbstverständlich bei den verschiedenen Alkaloiden verschieden gross. Sobald aber einmal ein Niederschlag sich gebildet hat, bleibt der Zustand beliebig lange stationär. Es besteht dann ein Gleichgewicht in der mit dem gerbsauren Salz gesättigten

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie 22, 189 (1897).

Lösung zwischen den undissoziierten Molekülen und den Dissoziationsprodukten. Diese sind einerseits die Gerbsäureanionen und Alkaloidkationen des gerbsauren Alkaloids, andererseits wegen der hydrolytischen Spaltung des aus schwacher Säure und aus schwacher Base formierten Salzes freie Gerbsäure und freies Alkaloid. Für Gerbsäure, Gerbsäureanionen und das gerbsaure Alkaloid muss die Vakuolenhaut, die den Zellsaft umschliesst, undurchgängig sein; denn sonst wäre ein stationärer Zustand nicht denkbar. Die Alkaloidkationen werden von den Gerbsäureanionen zurückgehalten, aber ausserdem ist auch die Plasmahaut, wie wir noch sehen werden, für sie, wie überhaupt für alle bisher erwähnten Ionen, impermeabel. Also ist frei beweglich bloss die freie Alkaloidbase. Deren Konzentration im Zellsaft ist variabel, je nachdem sie in der umspülenden Lösung variiert; also beherrscht sie allein das Gleichgewicht im Zellsaft entsprechend dem Massenwirkungsgesetz. Steigt die Alkaloidkonzentration, so vereinen sich weitere Gerbsäure- und Alkaloidmoleküle unter Wasseraustritt miteinander, und gerbsaures Salz fällt aus; wird sie vermindert, so tritt umgekehrt hydrolytische Spaltung ein, und es löst sich langsam von dem Salze wieder auf. Durch fortschreitendes Verdünnen der bespülenden Lösung kann man also den ganzen Fällungsprozess allmählich rückgängig machen und gerade eine Konzentration herausprobieren, bei der die ganze Fällung eben verschwunden ist.

Diese Gleichgewichtsverhältnisse drängen geradezu zu einer bestimmten Vorstellung über den Vergiftungsmodus bei der Wirkung der Alkaloide. Denn man kann auch Lösungskonzentrationen durch variierte Experimente sich ausprobieren, die gerade noch ungiftig sind, in denen die Spirogyren monatelang ungeschädigt leben können, während eine Steigerung der Konzentration sofort deletäre Wirkungen ausübt. Man erhält also den Eindruck, als ob die Vergiftung auf einem der Gerbsäurereaktion ähnlichen umkehrbaren Prozess beruht, der sich zwischen dem Alkaloid und einem Protoplasmabestandteil abspielt (Overton).

Sehr auffällig ist es, dass die Lösungen der Alkaloidsalze viel weniger giftig für Pflanzenzellen sind als die der freien Basen; aber dieser Differenz in der Toxizität entspricht auch eine Differenz in der Intensität der Gerbsäureniederschläge, welche Lösungen vom gleichen Alkaloidgehalt bewirken. Beides erklärt sich aus der Hydrolyse der Alkaloidsalze, die durch die Schwäche der Alkaloidbase bedingt ist, sobald man die Annahme macht, dass die Plasmahäute für die Alkaloidkationen impermeabel sind. Denn dann ist es vollkommen begreiflich, dass die Salze minder toxisch sind als die freien Basen; hinein in die

Zellen kann nur die Base, und die ist wegen der Begrenztheit der hydrolytischen Spaltung in der Salzlösung in viel geringerer Konzentration enthalten als in der äquivalenten Lösung des reinen Alkaloids. Dass diese Erklärung die richtige ist, das lehrt das Verhalten der Spirogyren gegenüber den Alkaloidsalzen verschiedener Säuren. Die Salze schwacher Säuren dissoziieren weitgehend unter Wasseraufnahme; d. h. unter Verbrauch der Ionen des Wassers, der Hydroxylionen und der Wasserstoffionen entstehen in reichlicher Menge freie schwache Base und freie schwache Säure, und darum ist hier die Giftwirkung ausgesprochener, als bei den Salzen starker Säuren, bei denen die hydrolytische Dissoziation nach kurzem Lauf Halt macht, weil hier bloss die Hydroxylionen des Wassers von dem Alkaloidsalz, d. h. von seinen Alkaloidkationen weggefangen werden, während die Wasserstoffionen frei bleiben, sich nicht mit den Säureanionen verbinden und alsbald die Dissoziation des Wassers so weit zurückdrängen, dass die Bildung freier Base rasch aufhört. Wenn man deshalb von vornherein ein paar Wasserstoffionen durch Zusatz einer Spur von Säure zu dem Lösungsmittel hinzufügt, so bleibt die Hydrolyse überhaupt aus, und weder Gerbsäurefällung, noch Vergiftung tritt ein. Umgekehrt kann man sofort die toxische Wirkung eines Alkaloidsalzes stark steigern, wenn man zur Lösung etwas OH^- hinzugibt; denn die Bildung freier Base wird dadurch begünstigt. Daher halten sich z. B. auch Fische und Froschlarven einige Zeit in einer 1‰igen Lösung von Strychninnitrat, sterben aber, sowie man geringe Mengen von Natriumcarbonat mit auflöst (Overton). —

Erklärungen der Permeabilität.

Wenn man nach all dem sich nun fragt, was für Eigenschaften der chemischen Verbindungen ihr Eindringen in die pflanzlichen Protoplasten begünstigen, was für welche es erschweren oder gänzlich verhindern, so muss man beim Überblicken der angeführten Tatsachen von vornherein darauf verzichten — woran man wohl zuerst denken möchte —, nach rein chemischen Bestimmungsmitteln zu fahnden; denn es vereinen sich in den verschiedenen Gruppen der völligen, der relativen und der mangelnden Durchdringungsfähigkeit die heterogensten Stoffe hinsichtlich der chemischen Konstitution. Die heterogensten Stoffe aber auch hinsichtlich der Grösse der Moleküle, hinsichtlich des Molekularvolumens, das man wohl in zweiter Linie in Betracht ziehen wird. Man hat oft die semipermeablen Niederschlagsmembranen und Plasmahäute mit Molekülsieben verglichen, die kleine Moleküle durch ihre Poren hindurchlassen, grosse nicht, und die verschiedene Permeabilität verschiedener Membranen auf die Differenzen

Die Plasmahaut als Molekülsieb.

in der Porenweite zurückzuführen versucht, so M. Traube, der Entdecker der Niederschlagsmembran, selbst[1]), der mit Hilfe seiner Häute die relative Grösse der Atome zu bestimmen hoffte. Aber angesichts der gegebenen Daten, angesichts etwa der Durchgängigkeit der Plasmahaut für die grossen Alkaloidmoleküle, der Undurchgängigkeit für die relativ niedrig molekularen Aminosäuren, der Durchgängigkeit einer Ferrocyanzinkmembran für salicylsaures Natrium oder für Chinasäure und ihrer Undurchgängigkeit für Kaliumsulfat ist der anschauliche Vergleich mit einem Sieb wohl ganz bedeutungslos (Walden)[2]).

Wenn es aber nicht Interstitien in einem Maschenwerk sind, die der eindringende Stoff passiert, was bleiben dann überhaupt noch für Wege ins Zellinnere übrig? Die Art, wie hier die Permeabilität bedingt ist, illustrieren am besten die folgenden zwei Versuche.

Permeabilität und feste Lösung.

Der eine Versuch stammt von Ramsay[3]) und wurde früher (S. 15) schon erwähnt. Man kann, wie wir sahen, eine Pfeffersche oder auch eine echte lebende Zelle vollkommen durch ein Palladiumgefäss nachahmen, dessen Wand die beschränkt permeable Plasmahaut repräsentiert. Das Palladium ist z. B. durchlässig für Wasserstoff, undurchlässig für Stickstoff. Diese Wasserstoffpermeabilität beruht nun darauf, dass der Wasserstoff sich im Palladium, wie in einem flüssigen Lösungsmittel löst; es bildet sich eine sog. „feste Lösung“ (van 't Hoff). Dafür spricht folgendes: erstens absorbieren gleiche Gewichtsmengen von Palladiumblech, Palladiumschwamm und Palladiummohr gleiche Mengen Wasserstoff; es handelt sich also nicht um eine oberflächliche Adsorption des Gases; denn sonst müssten die festgehaltenen Gasmengen bei der grossen Verschiedenheit der Oberflächenentwicklung an den drei Objekten ja verschieden sein[4]). Zweitens folgt die Gasaufnahme ins Palladium dem Henryschen Absorptionsgesetz, allerdings in etwas eigenartiger Weise; die absorbierte Menge ist nämlich nicht, wie gewöhnlich, proportional dem Gasdruck, sondern proportional der Wurzel aus dem Druck[5]), was darauf hindeutet, dass nicht die Wasserstoffmoleküle vom Palladium gelöst werden, sondern Wasserstoffatome. Man kann nämlich annehmen, dass Wasserstoffgas in äusserst geringfügigem Grade dissoziiert nach der Gleichung:

[1]) Arch. f. Anat. und Physiologie 1867, 87.

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 699 (1892). Siehe auch Pfeffer, Osmot. Unters. u. Pflanzenphysiologie **I**, und Tammann, Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 255 (1892).

[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie **15**, 518 (1894).

[4]) Mond, Ramsay u. Shields, Proceed. of the Roy. Society **62**, 290 (1898).

[5]) Hoitsema, Zeitschr. f. physik. Chemie **17**, 1 (1895).

$$H_2 = H + H;$$

dann muss ein Gleichgewicht bestehen:

$$k = \frac{c_H^2}{c_{H_2}} \text{ oder: } k_1 \sqrt{c_{H_2}} = c_H,$$

d. h. die Konzentration der Wasserstoffatome ist proportional der Wurzel aus der Konzentration der Wasserstoffmoleküle, resp. da diese ganz und gar an Zahl vorherrschen, proportional der Wurzel aus dem Gesamtdruck des Wasserstoffs. Wenn nun das Palladium nicht Wasserstoffmoleküle absorbiert, sondern Wasserstoffatome, so wird offenbar die absorbierte Menge nicht proportional dem Gasdruck, sondern proportional der Wurzel aus dem Druck ansteigen müssen, wie es im Experiment gefunden wurde. — Wie Palladium, scheint sich übrigens auch Platin zu verhalten, da die Diffusionsgeschwindigkeit hier von Richardson, Nicol und Parnell[1]) proportional der Wurzel aus dem Gasdruck gefunden wurde. — Genug, die Hauptsache ist, dass die Permeabilität des festen Palladiums für Wasserstoff hiernach auf die Bildung einer festen Lösung zurückgeführt werden kann, gerade so wie das auch für Kohle gegenüber Eisen, für Kohle gegenüber Porzellan[2]), für Gold gegenüber Blei[3]) zu gelten scheint.

Permeabilität und flüssige Lösung.

Der zweite Versuch, welcher zur Erläuterung der Plasmahautpermeabilität dienen soll, stammt von Nernst[4]). Benzol in Äther gelöst und Äther als reines Lösungsmittel trennt man voneinander durch eine flüssige Membran aus Wasser, welche für Äther wegen der geringen Löslichkeit desselben durchlässig, für Benzol aber semipermeabel ist. Um der Wassermembran eine Stütze zu geben, welche der die Traubesche Membran stützenden porösen Thonzelle im Pfefferschen Versuch entspricht, lagert man sie in die kapillaren Räume einer Schweinsblase ein, d. h. man tränkt eine Schweinsblase mit Wasser, bindet sie über ein Glasrohr und armiert diese Osmometerzelle wie gewöhnlich mit einem Steigrohr. Füllt man sie dann mit einer Lösung von Benzol in Äther und setzt sie in Äther ein, so steigt das Niveau im Rohr durch Einwandern von Äther, wie in einem der üblichen osmotischen Experimente.

In diesen beiden Versuchen von Ramsay und von Nernst be-

---

[1]) Philosoph. Magazine [6] 8, 1 (1904).

[2]) Nach Nernst, Theoret. Chemie, 2. Aufl. 167.

[3]) Roberts-Austen, Philosoph. Transact. of the R. Soc. 187, 383 (1896). Proceed. of the R. Soc. 67, 101 (1900).

[4]) Zeitschr. f. physik. Chemie 6, 37 (1890).

ruht die Durchlässigkeit der Membranen für bestimmte Stoffe also nicht auf einer Porosität, sondern auf der Löslichkeit der permeierenden Substanzen in dem Material der Membranen. Und damit haben wir diejenige Anschauung gewonnen, welche auch zum Verständnis der Permeabilitat der Plasmahaut führt. Nernst selbst erblickte bereits in seinem Versuch das Prototyp für die Osmose an lebenden Zellen. Der Beweis, dass das Lösungsvermögen der Plasmahaut für ihre Durchlässigkeiten bestimmend ist, „dass die osmotischen Eigenschaften der lebenden Protoplasten auf Erscheinungen der auswählenden Löslichkeit beruhen", ist allerdings erst neun Jahre später von Overton[1]) geführt worden. Nach ihm verhält sich die Protoplasmagrenzschicht wie eine Haut aus einer Substanz, die in ihrem Lösungsvermögen dem Äther oder den fetten Ölen nahe steht; darum dringen alle die Stoffe, die sich in solchen Substanzen lösen, in die Zellen ein und erzeugen auch in hypertonischer Konzentration im Zellenmedium gelöst keine dauernde Plasmolyse. Wenn aber diese Vorstellung richtig ist, dann kann man vermuten, dass die Geschwindigkeit, mit welcher ein Stoff die ihn lösende Membran zu passieren vermag, teils von seiner Diffusionsgeschwindigkeit innerhalb der Membransubstanz und teils von dem Grad seiner Löslichkeit in ihr abhängen wird. Man wird demnach zu versuchen haben, ob sich die vorher festgestellten grossen Differenzen in der Permeabilität der Plasmahaut für verschiedene Stoffe auf diese Momente zurückführen lassen. In der Tat erweist sich wenigstens das zweite Moment sowohl an toten Membranen wie an den Plasmahäuten der lebenden Zellen als hervorragend wichtig. Flusin[2]) fand z. B. folgendes: wenn man reinen Äthylalkohol mittels einer Kautschukmembran, welche für den Alkohol impermeabel ist, von reinem Schwefelkohlenstoff, Chloroform, Toluol, Äther oder einer anderen organischen, Kautschuk lösenden Flüssigkeit trennt, so treten diese Flüssigkeiten mit verschiedenen Geschwindigkeiten durch die Kautschukmembran hindurch in den Alkohol über, und zwar ist die Geschwindigkeit umso grösser, je grösser die Löslichkeit in Kautschuk. Flusins Versuchsdaten sind in der folgenden Tabelle niedergelegt; in ihr bedeuten die Zahlen der dritten bis fünften Kolonne die Anzahl Kubikzentimeter Flüssigkeit, welche von 100 g Kautschuk in 1, 5 und 60 Minuten absorbiert werden:

Overtons Theorie der Permeabilität der Plasmahaut.

---

[1]) Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Gesellsch. in Zürich **44**, 88 (1899).

[2]) Compt. rend. **126**, 1497 (1898). Siehe auch: Raoult, Zeitschr. f. physik. Chemie **17**, 737 (1895) u. Compt. rend. **121**, 187 (1896).

Durchtretende Flüssigkeit	Durchtritts-geschwindigkeit	1′	5′	60′
Schwefelkohlenstoff	10·2	65	233	724
Chloroform	7·65	33	159	721
Toluol	4·00	24	116	556
Äther	4·00	19	90	320
Benzol	3·00	17	96	478
Xylol	2·65	15	95	528
Petroleum	0·45	3	10	78
Nitrobenzol	0·15	2	6	47

Permeabilität und Teilungskoeffizient.

In ganz analoger Weise sind nach Overton die Permeabilitätsdifferenzen bei den Protoplasmagrenzschichten mit den sogenannten Verteilungskoeffizienten der permeierenden Substanzen für die Lösungsmittel Wasser und fettartige Substanz, resp. Äther in Zusammenhang zu bringen. Unter Verteilungskoeffizienten versteht Nernst das konstante Verhältnis, in welchem sich ein Stoff unabhängig von seiner Menge bei bestimmter Temperatur auf zwei Lösungsmittel zu verteilen pflegt; schüttelt man z. B. wechselnde Mengen Bernsteinsäure zugleich mit Wasser und Äther, so ergibt die Analyse[1]) etwa folgende Konzentrationen c_1 und c_2, ausgedrückt in Grammen pro 10 ccm, in den beiden Lösungsmitteln, deren Verhältnis $c_1 : c_2$ konstant ist:

c_1	c_2	$\frac{c_1}{c_2}$
0·024	0·0046	5·2
0·070	0·013	5·2
0·121	0·022	5·4

Die Verteilungskoeffizienten sind also das Mass der relativen Löslichkeiten, und Overton stellte nun den Satz auf, dass die Permeabilität der Plasmahaut für einen Stoff im allgemeinen umso grösser ist, je grösser sein Verteilungskoeffizient fettartige Substanz (resp. Äther) : Wasser ist. Wir wollen diesen Satz an einer Reihe von Beispielen prüfen.

Beispiele.

Die Löslichkeit chemischer Verbindungen ist in mancher Hinsicht eine additive Eigenschaft. Die mehrfach wiederholte Hinzufügung eines und desselben Atoms oder einer und derselben Atomgruppe zu einem Molekül veranlasst vielfach eine kontinuierliche Änderung, Steigerung oder Verminderung einer bestimmten Löslichkeit[2]). Glycerin gehört

[1]) Nach Nernst, Theoret. Chemie 2. Aufl., 455.

[2]) Siehe Overtons Zusammenstellung in Pflügers Arch. **92**, 261 (1902).

z. B., wie wir sahen, zu den langsam in die Protoplasten eindringenden Verbindungen; dementsprechend ist seine Löslichkeit in Wasser relativ gross, in Öl relativ klein; sein Monochlorsubstitutionsprodukt. das Monochlorhydrin, dringt schon rascher ein, weil es fettlöslicher ist, und das Dichlorhydrin wegen weiterer Zunahme der Fettlöslichkeit fast momentan. Noch prägnanter ist die Wirkung der Harnstoffalkylierung. Harnstoff selbst dringt langsam durch die Plasmahaut, das Monomethylderivat schneller, der zweifach methylierte Harnstoff noch schneller und augenblicklich der Trimethylharnstoff; entsprechend sind die relativen Löslichkeiten abgestuft. Ein drittes Beispiel wäre etwa durch die Gruppe der Alkohole Propylalkohol, Propylenglykol, Glycerin repräsentiert, deren Durchtrittsgeschwindigkeit und deren Fett- und Ätherlöslichkeit mit der Zahl der alkoholischen Hydroxylgruppen abnimmt. Weitere Beispiele werden später noch zur Sprache kommen. An dieser Stelle will ich nur noch das eine hervorheben, dass alle starken Elektrolyte sich in Äther und Fett kaum lösen und darum auch nicht leicht in die Zellen eindringen — damit hängt auch die früher (S. 165) erwähnte Differenz in der Wirkung der Alkaloidsalze und der freien Alkaloidbasen zusammen —; Kationen und Anionen sind also offenbar in den Lösungsmitteln Äther und Fett nicht nebeneinander existenzfähig, und in der Tat sind diese, wie die Mehrzahl der übrigen organischen Flüssigkeiten, im Gegensatz zum Wasser, Lösungsmittel von geringer „dissoziierender Kraft", d. h. wenn sich einmal ein Elektrolyt in ihnen auflöst, so lösen sich die undissoziierten Moleküle, und nicht die Ionen; darum leiten die Lösungen der organischen Lösungsmittel meistens den elektrischen Strom auch sehr schlecht. Darum ist es aber auch verständlich, dass, wenn unter den vielen anorganischen Stoffen einmal einer angetroffen wird, für welchen die Plasmahaut durchlässig ist, er sich in seinen Dissoziationsverhältnissen wie eine organische, in organischen Lösungsmitteln lösliche Verbindung verhält. Sublimat dringt z. B., wie Pfeffer[1]) zuerst hervorhob, in das noch lebende Protoplasma ein, es ist, im Einklang mit der Overtonschen Theorie, fettlöslich, und es ist auch nur äusserst schwach dissoziiert (siehe Kap. 8). Ähnlich wie Sublimat verhalten sich Jod und Osmiumsäure. Mit Recht führt daher Overton auf diese Eigenschaft, in die noch lebende Zelle zu gelangen und deren Bestandteile zu fixieren, die Vorzüge zurück, welchen die genannten Stoffe ihre Überlegenheit über manche andere Mittel der mikroskopischen Technik verdanken, die die Zellen zuerst plasmolysieren und töten und danach erst fixieren. —

[1]) Osmotische Untersuchungen 141 (1877).

Nun erhebt sich zunächst weiter die wichtige Frage, ob es in der Tat Fette sind, aus welchen, nach der bis hierher zutreffenden Hypothese von Overton, die Plasmahäute formiert sind. Die prompteste Antwort hierauf erhält man an Hand von Overtons eigenen Versuchen über vitale Färbung[1]).

Vitale Färbung und Permeabilität.

Es ist bekannt, dass viele Farben erst die abgetötete Zelle färben, und dass die schon vital färbenden Substanzen nicht die gewöhnlich im Handel befindlichen Farbstoffe sind, welche meistens durch Überführung der Farbbasen in ihre Sulfosäuren hergestellt werden, sondern dass die vitalen Farben die sogenannten spritlöslichen Farben sind, d. h. die Farbbasen selbst, resp. ihre Salze. Overton fand nun, dass die vitalen Farben im Gegensatz zu den nicht vitalen im allgemeinen in denselben Lösungsmitteln löslich sind, in denen sich auch alle die Stoffe lösen, welche die normale Plasmahaut leicht zu durchdringen vermögen. Dazu sei gleich hier bemerkt, dass die „vitalen Farbstoffe" dieselben sind für Tiere und Pflanzen, oder im wesentlichen wenigstens dieselben, wie denn überhaupt für Permeabilität und Impermeabilität im allgemeinen im ganzen Organismenreich dieselben Protoplasmabestandteile als Lösungsmittel entscheidend zu sein scheinen. Die Beweise dafür sollen bald gegeben werden.

Zu den bekanntesten vitalen Farbstoffen gehören: Neutralrot (Toluylenrot), Methylenblau, Toluidinblau, Thionin, Nilblau, Safranin; von bekannteren nicht vitalen seien genannt die Sulfosäuren Indigokarmin, wasserlösliches Anilinblau, wasserlösliches Indulin, wasserlösliches Nigrosin. Setzt man beispielsweise Froschlarven in eine Lösung von einem der ersten Farbstoffe, so diffundiert der Farbstoff von allen Oberflächen aus oft mit gleichmässig vorrückender Grenzzone ins Innere der Tiere, und bringt man die gefärbten Tiere in reines fliessendes Wasser, so diffundiert der Farbstoff in entgegengesetzter Richtung allmählich wieder heraus. In Lösungen der Farbstoffe der zweiten Gruppe bleiben dagegen die Tiere vollkommen ungefärbt.

Die Plasmahaut als Lipoidmembran.

Overton untersuchte nun, ausgehend von seiner Vorstellung von der Plasmahaut als einer ölartigen Membran, vitale und nicht vitale Farbstoffe auf ihre Löslichkeit in Öl, in Fetten und Fettsäuren. Er fand, dass weder die basischen, noch die sulfosauren Farbstoffe sich bei gewöhnlicher Temperatur oder bei 70—100° in diesen Verbindungen lösen. Overton war aber bereits durch andere Überlegungen und

[1]) Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik **34**, 669 (1900).

Experimente zu der Vermutung geführt worden, dass der für die Permeabilitätsverhältnisse massgebende Körper in seiner Löslichkeit nur öl-, resp. ätherähnlich, aber nicht mit Öl oder Äther identisch sei, und dass vermutlich die in allen Organismen vorkommenden Cholesterine und Lecithine, deren Funktion bisher unbekannt war, die Bildner der Plasmahaut seien. Die Vermutung wurde durch die Farbexperimente glänzend bestätigt. Denn sämtliche vitalen Farbstoffe lösen sich im Gegensatz zu den nicht vitalen sulfosauren in Cholesterin und Lecithin und den im Lösungsvermögen ähnlichen Protagon und Cerebrin. Die Cholesterinlöslichkeit wurde teils in Schmelzen geprüft, teils in Auflösungen von Cholesterin in allen möglichen organischen Flüssigkeiten, wie Öl, Benzol, Xylol, Schwefelkohlenstoff, die selbst die Farbstoffbasen nicht lösen, denen aber durch die Gegenwart des Cholesterins lösende Fähigkeiten gegenüber den Farbstoffbasen erteilt werden. Die Lecithin-, Protagon- und Cerebrinlöslichkeit wird eklatant, wenn man Brocken dieser etwas quellbaren Stoffe in Wasser suspendiert, in dem Farbstoffe in Verdünnungen von 1:50000 bis 1:200000 aufgelöst sind. Es entreissen dann die suspendierten Teilchen der Lösung fast allen basischen Farbstoff und nichts vom sulfosauren. Der Parallelismus zwischen Protoplasmalöslichkeit der Anilinfarbstoffe und Löslichkeit in den Stoffen Lecithin, Cholesterin, Protagon und Cerebrin, denen Overton wegen ihrer wenigstens im allgemeinen fettartigen Lösungsfähigkeiten den gemeinsamen Namen der „Lipoide" beilegte, ist also faktisch ungemein deutlich, und da die Lipoide allgemein in allen Zellen vorkommen, und da sie die permeierenden Stoffe aufzulösen vermögen, resp. von ihnen aufgelöst werden, so können sie in der Tat als die gesuchten Membranbildner angesehen werden.

Natürlich darf man dann den Satz, dass die vitalen Farbstoffe die lipoidlöslichen Farbstoffbasen und deren Salze sind, nicht ohne weiteres als umkehrbar betrachten. Ein Teil dieser Farben enthält z. B. bestimmte giftig wirkende Radikale im Molekül, die ihre Verwendung wenigstens zur Vitalfärbung vieler tierischer Zellen ausschliessen; das scheint etwa beim Bismarckbraun, Malachitgrün, Bindschedlerschen Grün u. a. der Fall zu sein[1]). Übrigens sind auch nicht alle basischen Farbstoffe gleich gut löslich in der Plasmahaut; wenigstens deuten in dieser Richtung Bemerkungen von Huppert, in denen er darauf aufmerksam macht, dass für das Färbungsvermögen für tierische Zellen

[1]) Siehe Fischel, Anatom. Hefte v. Merkel u. Bonnet 1901, Heft 52/53.

„der Ersatz von Wasserstoff in der Amidgruppe von Farbbasen durch Alkoholradikale von besonderer Bedeutung ist“[1]). Dies Verhalten erinnert natürlich sofort an das Verhalten der von Overton auf ihre Durchdringungsfähigkeit untersuchten Stoffe, z. B. des Harnstoffs und seiner Derivate, dessen Alkylierung, wie wir sahen, die Geschwindigkeit des Eintritts in das Protoplasma steigert, weil sie seine Plasmahautlöslichkeit steigert (S. 171). —

Bevor ich nun die Beweise dafür anführe, dass nicht bloss bei den pflanzlichen Zellen, von deren Permeabilitätseigenschaften bis hierher vorzugsweise die Rede war, sondern auch bei den tierischen Zellen die Durchlässigkeit und Undurchlässigkeit von dem auswählenden Lösungsvermögen der Lipoide abhängen, wollen wir uns zuerst eine etwas genauere Vorstellung von dem Sitz der Lipoide am Protoplasten an Hand einiger Experimente zu bilden versuchen. Natürlich hat man sich nach allem Vorausgegangenen vorzustellen, dass die Oberflächenschicht eines lebenden Protoplasten von einer Haut aus Lipoiden gebildet ist. Nach der Natur der verschiedenen Lipoide zu urteilen, müsste diese Haut fest sein, die permeierenden Stoffe bildeten also mit den Lipoiden eine feste Lösung, wie Wasserstoff mit Palladium oder Platin (S. 167). Von dieser festen Lipoidhaut ist jedoch im allgemeinen nichts zu sehen; das ist aber auch nicht notwendig, da für die Garantierung der an den Zellen aufgefundenen Eigenschaften wohl eine Schicht von molekularer Dicke ausreichen wird. Selbst wenn man eine Zelle vital färbt, bekommt man die Lipoidhaut, deren Material notorisch die vitale Farbe zu stapeln vermag, nicht zu Gesicht; aber auch das ist kein Widerspruch zu der von den Experimenten gestellten Forderung einer Lipoidhaut, da selbst starke Farblösungen in winzig dünner Schicht farblos erscheinen; zudem werden wir noch sehen, dass die Plasmahaut nur zum Teil aus Lipoiden gebildet wird, und ferner ist zu beachten, dass auch das Stroma, das die Protoplasten durchzieht, Cholesterin und Lecithin enthält und dennoch nicht durch die vitalen Farben kenntlich gemacht wird. Was diese deutlich färben, das sind meist körnige oder tropfige Einschlüsse, Granula oder Vakuolen, welche wohl aus gröberen Ansammlungen von Lipoiden bestehen[2]); aus dem gleichen Grund ist wohl auch das Zentralnervensystem, das namentlich auch von den Lipoiden Protagon und Cerebrin grössere Mengen enthält, durch vitale Farben besonders schön zu tingieren[3]).

[1]) Siehe Fischel, l. c. 479.

[2]) Siehe Höber, Pflügers Arch. 86, 199 (1901).

[3]) Siehe Overton, Jahrb. f. wissenschaftl. Botanik 34, 669 (1900).

Die Lipoidhaut ist also immerhin ein Gebilde, dessen Existenz nicht direkt, sondern nur indirekt festgestellt werden kann. Deshalb ist es gewiss sehr beachtenswert, dass es neuerdings geglückt ist, künstliche Lipoidhäute herzustellen, welche einen Teil der Eigenschaften der Plasmahäute besitzen. Ransom[1]), Noguchi[2]), Kyes und Sachs[3]) und Kobert[4]) haben gefunden, dass die Fähigkeit gewisser Substanzen, rote Blutkörperchen zur Auflösung zu bringen, mit dem Gehalt der Körperchen an Lecithin und Cholesterin eigentümlich zusammenhängt; solche „Hämolyse" erzeugenden Substanzen sind Saponin, Agaricin, Solanin, Tetanolysin und Kobragift. Die Hämolyse mittels dieser Stoffe wird nämlich beeinflusst, wenn man dem Blutserum Cholesterin oder Lecithin zusetzt, und zwar wirkt das Cholesterin im allgemeinen antihämolytisch, während Lecithin eventuell die hämolytische Substanz aktiviert. Auf Veranlassung von Hofmeister ahmte nun vor kurzem Pascucci[5]) diese Hämolysen an künstlichen Membranen nach, welche durch Imprägnierung von Seide mit Cholesterin und Lecithin erhalten wurden; die Membranen trennten die Lösung eines der hämolytischen Stoffe und eine Hämoglobin- oder Kochenillelösung voneinander. Es zeigte sich, dass in der Tat, gerade so wie die Oberflächen der Blutkörperchen, auch die künstlichen Häute durch die Hämolysine für die Farbstoffe durchlässig gemacht werden, und gerade so, wie die Blutkörperchen, konnten auch die Häute gegen die Hämolysine dadurch geschützt werden, dass man deren Lösungen mit Cholesterin schüttelte. Ich erblicke in diesen Experimenten eine besonders gute Stütze für Overtons Theorie der Lipoidnatur der Plasmahäute. Aus dieser Theorie wird natürlich auch verständlich, warum die altbekannten hämolytischen Agenzien, wie Äther, Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff wirken; schon Hermann[6]) bezeichnete als die ihnen gemeinsame Eigenschaft die Fähigkeit, Fette oder fettähnliche Substanzen aufzulösen. Auch die hämolytisch wirkende Gruppe der alkalisch reagierenden Lösungen, der Lösungen von Ammoniak, Ammoniumcarbonat, Natriumcarbonat, Natronlauge wirkt auf die Lipoidhaut der Zellen, da nach Pascucci auch die künstlichen Lipoidmembranen durch dieselben Lösungen durchgängig gemacht werden.

Die Hämolyse als Beweis der Existenz einer lipoiden Plasmahaut.

So ist durch diese Experimente unsere bisherige Vorstellung von

---

[1]) Deutsche mediz. Wochenschrift 1901, Nr. 13.
[2]) University of Pensylvania, Medical Bulletin 1902.
[3]) Berl. klin. Wochenschrift 1903, Nr. 2 u. 3 und 42 u. 43.
[4]) Beitr. z. Kenntnis d. Saponinsubstanzen. Stuttgart 1904.
[5]) Hofmeisters Beitr. 6, 552 (1905).
[6]) du Bois-Reymonds Arch. 1866.

Die Annahme einer einfachen Lipoidhaut erklärt die Zelleigenschaften nicht ausreichend.

der Protoplasmagrenzschicht nur weiter konsolidiert. Indessen werden wir gleich sehen, dass diese Vorstellung bei weitem zu einfach wäre, falls wir in der Plasmahaut wirklich gar nichts anderes erblickten, als eine aus den Lipoiden gebildete dünne Membran. Auf einen besonders wichtigen Stoff, für den die Plasmahaut permeabel ist, haben wir z. B. noch gar nicht weiter Rücksicht genommen, auf das Wasser: gerade dessen Ein- und Austritt aus dem Protoplasten bereitet dem Verständnis aber Schwierigkeiten, wenn man sich mit der Annahme einer blossen Lipoidhaut als Abschluss der Zelle nach aussen hin begnügt. Zwar dass Wasser diese fettähnliche Membran überhaupt passieren kann, ist begreiflich; denn gerade dem Wasser gegenüber verhalten sich von den Lipoiden wenigstens Lecithin, Protagon und Cerebrin anders als die echten Fette, sie quellen in Wasser stark auf, sind also für das Wasser durchlässig. Aber Nathansohn[1]) hat mit Recht darauf hingewiesen, dass, wenn Lecithin in Wasser quillt, es damit auch gleichzeitig die Fähigkeit verliert, allein für lipoidlösliche Stoffe durchgängig zu sein; vielmehr erlangt es jetzt auch die Fähigkeit, lipoidunlösliche Substanzen in sich aufzunehmen. Mit Farbstoffen lässt sich dies leicht nachweisen; nur ganz trockenes Lecithin, in Benzol gelöst, färbt sich allein mit basischen Farben, die Gegenwart von Wasser erzeugt auch eine Löslichkeit für die Sulfosäurefarbstoffe. Nathansohn versucht darum, das Bild, das man sich von der Plasmahaut nach dem Verhalten der Zellen zu entwerfen hat, so umzugestalten, dass es zugleich die Durchlässigkeit für die lipoidlöslichen Verbindungen und für Wasser und die Undurchlässigkeit für alles übrige veranschaulicht; er nimmt an, dass die Plasmahaut eine Art Mosaik sei, in dem ein Teil der Bausteinchen aus unquellbarem, für Wasser impermeablem Cholesterin und der andere Teil aus einem protoplasmatischen Material besteht, das die Eigenschaften der typischen Traubeschen semipermeablen Membranen besitzt. Diese Vorstellung würde in der Tat die notwendigen Züge enthalten; sie würde aber auch einer weiteren Anzahl von Fakten gerecht. Pascucci[2]) hat neuerdings die Stromata der Blutkörperchen analysiert und gefunden, dass sie zu einem Drittel aus Lipoiden, nämlich aus Lecithin und Cholesterin, sowie kleinen Mengen einer cerebrinähnlichen Substanz, zu zwei Dritteln aber aus Eiweiss bestehen. Könnte man diese Stromata mit den Plasmahäuten der Blutkörperchen identifizieren, wogegen sich jedenfalls kein besonders schwerwiegender Einwand erheben lässt, so würde man das

[1]) Pringsheims Jahrbücher **39**, 607 (1904).

[2]) Hofmeisters Beitr. **6**, 543 (1905).

Eiweiss als das Material zur Bildung der von Nathansohn geforderten semipermeablen, protoplasmatischen Elemente ansehen dürfen. Ich betrachte aber nicht etwa diesen analytischen Befund von Pascucci als einen Beweis für die Annahme von Nathansohn; vielmehr halte ich aus einer ganzen Anzahl von Gründen auf alle Fälle für wahrscheinlich, dass auch Eiweiss sich an dem Aufbau der Plasmahaut mit beteiligt. Erstens wird dadurch verständlich, warum im allgemeinen die Schwermetallsalze Zellgifte sind; als Elektrolyte können sie die Plasmahaut an und für sich ja nicht passieren, aber wenn diese Eiweiss enthält, können sie in ihr Niederschläge bilden und sie dadurch lädieren; ich komme hierauf noch zurück. Zweitens existieren sehr merkwürdige Einflüsse der neutralen Leichtmetallsalze auf die Zellen, resp. auf deren Plasmahäute, welche den Einflüssen derselben Salze auf die Eiweisskörper frappant ähneln; auch darauf komme ich noch eingehend zu sprechen. Drittens scheint es mir, als ob die Labilität der Plasmahäute, welche sich in Veränderungen ihrer Eigenschaften äussert, die mit dem Absterbevorgang der Zellen Hand in Hand gehen, sich besser mit der Annahme einer Beteiligung der leichter veränderlichen Eiweisskörper an ihrem Aufbau verträgt, als mit der blossen Annahme eines Aufbaues aus den relativ resistenten Lipoiden; von solchen Veränderungen war schon früher (S. 56) die Rede, Beispiele dafür kommen auch weiterhin noch zur Sprache[1]). Schliesslich äussert sich die Kompliziertheit der Natur der Plasmahaut aber nicht bloss in den Absterbeerscheinungen, sondern an oder in der Plasmahaut äussert sich sogar der Lebensvorgang in seiner eigenartigsten, auffallendsten Form, nämlich in der regulativen Veränderlichkeit der Eigenschaften, welche je nach den Bedürfnissen des Organismus wechseln können, d. h. hier in der regulativen Ver-

[1]) Ich will an dieser Stelle kurz erwähnen, dass mir schon allein wegen dieser Veränderlichkeit der Permeabilität die neuerdings von J. Traube vertretene und der Overtonschen Annahme gegenübergestellte Theorie der osmotischen Eigenschaften der Plasmahäute ungenügend erscheint. [Siehe: Pflügers Arch. **105**, 541 (1904).] Nach Traube spielt nämlich die chemische Natur des Materials der Häute gar keine Rolle, von Belang ist bloss ein kapillarer Bau, also eine poröse Beschaffenheit der Hautsubstanz. Diese bleibt aber auch erhalten, wenn die Zellen und ihre Plasmahäute absterben; dennoch ändert sich die Permeabilität erheblich (siehe z. B. auch die in Kap. 11 besprochenen Versuche von Hedin). Auch die S. 182 angeführten Versuche an Muskeln, deren Semipermeabilität gegenüber Salzlösungen durch den Zusatz lipoidlöslicher Stoffe zu den Lösungen keine Änderung erfährt, steht, wie manches andere, im Widerspruch mit der Theorie von J. Traube, nach der allein die Kapillarität, resp. die Oberflächenspannung der Lösungen über Aufnahme oder Nichtaufnahme der gelösten Stoffe entscheidet.

änderlichkeit der Permeabilität, durch die die Zelle befähigt wird, sich den wechselnden Zuständen der Umgebung und des eigenen Innern anzupassen.

Physikalische und physiologische Permeabilität.

Es könnte vielleicht scheinen, als ob hiermit ein Strich durch alles gemacht würde, was bisher über die Permeabilität gesagt wurde, da ja bisher von der Permeabilität als von einer konstanten, bestimmt charakterisierten Eigenschaft der Zelloberflächen die Rede war. Aber man muss, worauf wir hier zum ersten Male kommen, durchaus zwischen einer „physikalischen Permeabilität" und einer „physiologischen Permeabilität" unterscheiden, deren Bedeutung sofort erhellt, wenn wir einen Moment betrachten, für was sich mit den bisher verwendeten Methoden, speziell der plasmolytischen Methode die Zelloberfläche als durchlässig erwies, und für was nicht. Denn dann zeigt sich, dass die Plasmahaut eigentlich für fast alles undurchlässig ist, was normaler Weise die Zelle braucht, oder was sie produziert; sie ist undurchlässig für die Aminosäuren, in welche die Eiweisskörper sich spalten, und aus welchen sie wieder aufgebaut werden, sie ist undurchlässig für Traubenzucker, Rohrzucker, Fruchtzucker, kurz für die löslichen Kohlehydrate, die im Innern der Zellen aus den ungelösten Kohlehydratreserven entstehen oder die die letzteren bilden, sie ist undurchlässig für die Salze der organischen Säuren, schwer durchlässig für die Säureamide, undurchlässig für die anorganischen Salze. Diese Erkenntnis, welche den Overtonschen Studien entsprungen ist, ist überaus wichtig; denn mindestens bedeutet sie eine präzise Fragestellung für das Problem der Zellernährung, der Zellsekretion und der Zellexkretion. Sie besagt, dass die Zelle im allgemeinen nicht mit ihrer Umgebung in Diffusionsaustausch tritt, sondern dass, wenn die Zelle eine Aminosäure oder einen Zucker sich einverleibt, dies jedenfalls ein komplizierterer Vorgang ist, als der diosmotische Durchtritt durch eine Membran. Der Sinn dieser Komplikation ist natürlich klar; die Zelle schliesst sich gegen ihr Medium im allgemeinen ab, um nur in besonderen Bedarfsfällen von sich aus den Verschluss zu öffnen und dann aufzunehmen, was sie aus dem Medium braucht, und abzugeben, was für sie überflüssig ist. Dicht ist aber der Verschluss im grossen ganzen nur für die normalen Komponenten der Zellumgebung und des Zellinhaltes; den abnormen experimentellen Zusätzen wie den vitalen Farben, den alkylierten Harnstoffen und dergleichen, kurz den lipoidlöslichen Stoffen, ist der Verschluss nicht angepasst. Aber gerade das Studium dieser physiologisch unwichtigen Verbindungen hat uns überhaupt erst davon Kenntnis gegeben, wie der

Verkehr der Zelle mit ihrem Medium zu denken ist, resp. wie überaus kompliziert dieser Vorgang offenbar beschaffen ist, und an diese Erkenntnis knüpfen wir nun neue Probleme an. Denn wenn wir jetzt in einer Zelle die Anwesenheit von Salzen konstatieren, wenn wir jetzt eine Zelle in einer Zuckerlösung sich mit Glykogen füllen sehen, so erscheint uns die Salz- und die Zuckeraufnahme nicht mehr als etwas Selbstverständliches, sondern wir haben darin einen rätselhaften, der Aufklärung bedürftigen Vorgang zu erblicken. Diese Konsequenz der Overtonschen Studien ist freilich noch durchaus nicht allgemein gezogen; wir werden noch sehen, dass eine Schwierigkeit für die Auffassung in der Einwirkung nicht permeierender Stoffe, im speziellen etwa der anorganischen Salze, auf die Zellfunktionen von vielen noch gar nicht empfunden wird. Zum Teil mag das daran liegen, dass man noch nicht genügend darüber informiert ist, in wie vielen Fällen die lipoide Natur der Plasmahaut bereits konstatiert ist — die Beweise für die weite Verbreitung dieser Lipoidhäute werde ich in den folgenden Seiten geben — zum Teil liegt es daran, dass hier und da eine physikalische Permeabilität von einer physiologischen vorgetäuscht wird. Darauf will ich zunächst zu sprechen kommen.

Beispiele.

Eine Verwechslung beider erscheint ja von vornherein sehr leicht möglich. Denn der erfolgte Durchtritt ist in jedem Fall das Merkmal der vorhandenen oder vorhanden gewesenen Permeabilität; dem durchgetretenen Stoff kann man es aber nicht ansehen, auf welche Weise sich sein Durchtritt vollzogen hat, ob diosmotisch oder „physiologisch". Wenn beispielsweise in einer Zelle von Tradescantia kurze Zeit, eventuell sofort, nachdem sie in eine Lösung von Kaliumnitrat eingelegt ist, mit der Diphenylaminprobe das Salz nachgewiesen werden kann, das vorher nicht oder nur in Spuren in ihr enthalten war[1]), so ist beides möglich: das Salz kann durch die Plasmahaut hineindiffundiert, oder es kann durch einen aktiven Prozess hineintransportiert sein. Die Wahrscheinlichkeit spricht wohl zunächst mehr zugunsten der ersten, einfacheren Annahme. Trotzdem halte ich die zweite für die richtige und würde in erster Linie dafür die ganze Summe der Erfahrungen über die Permeabilität der Zelloberflächen ins Feld führen. Nach diesen gibt es einerseits eine gewaltige Zahl von chemischen Verbindungen, welche ganz ausnahmslos, nach den verschiedensten Methoden zu urteilen, sofort die Plasmahäute aller Zellen durchdringen; dies sind die Ver-

[1]) van Rysselberghe, Mémoires publicés par l'Acad. roy. de Belgique 58, (1899).

bindungen, welche im vorhergehenden als die gut lipoidlöslichen erkannt wurden. Diesen gegenüber steht die grosse Gruppe der lipoidunlöslichen; für sie lässt es sich durch die selben verschiedenen Methoden beweisen, dass sie sehr oft lange Zeit, eventuell tagelang nicht in die Zellen eindringen; das gilt z. B. für manche Neutralsalze gegenüber den Muskelfasern[1]). Hier gibt es dann aber auch Ausnahmen, wie die gerade genannte augenblickliche Aufnahme von KNO_3 durch die Tradescantiazellen beweist, oder etwa auch die Aufnahme eines Sulfosäurefarbstoffs durch die Epithelien der Niere (siehe Kap. 11), oder vielmehr hier gibt es alle Übergänge zwischen Nichtaufnahme und rascher Aufnahme. Existierte nicht die erste Gruppe der lipoidlöslichen, welche ohne jede Ausnahme stets sofort in die Zellen eindringen, so würde man die Ausnahmen, resp. Übergänge in der zweiten Gruppe verschieden beurteilen können; so aber wird man sie auf Variationen nicht der physikalischen, sondern der physiologischen, regulativen Permeabilität zurückführen müssen.

Dafür sprechen aber auch noch andere Gründe: erstens werden von Pflanzenzellen, wie etwa den Tradescantiazellen, Salze ins Innere aufgenommen aus hypertonischen, plasmolysierenden Lösungen, während die Plasmolyse persistiert[2]); zweitens würde, wenn es sich bei der Salzaufnahme oder der Aufnahme sonst einer lipoidunlöslichen Verbindung um die Folge einer physikalischen Permeabilität, d. h. um einen Diffusionsvorgang handelte, der Übertritt bis zum Konzentrationsausgleich zwischen Aussen- und Innenlösung vor sich gehen müssen; aber Nathansohn[3]) hat z. B. an Codium tomentosum, das in 0·5—5%ige Lösungen von Natriumnitrat gelegt wurde, nachgewiesen, dass der Salzeintritt in die Zellen nicht bis zum Diffusionsgleichgewicht erfolgt, sondern, nachdem die Zellen ein gewisses Quantum Salz aufgenommen haben, sistiert der Übertritt, die Zellen regulieren also offenbar aktiv den Import, indem sie die Permeabilität ihrer Oberfläche verändern. Ich glaube nicht, dass eine derartige Regulation gegenüber Stoffen aus der Gruppe der lipoidlöslichen je vorkommen kann, denen gegenüber sich die Zellen im wesentlichen völlig passiv verhalten. Die typischen, für einige Zeit beständigen Konzentrationsdifferenzen, welche zwischen Zellinhalt und Zellenmedium zu konstatieren sind, beziehen sich immer nur auf die lipoidunlöslichen Substanzen. So geschehen die Turgorregulationen durch Anatonose, von denen früher die Rede war, durch Produktion von lipoidunlöslichen Stoffen, ebenso wie die Turgorregu-

[1]) Siehe Overton, Pflügers Arch. **105**, 176 (1905). Siehe auch Kap. 8.

[2]) van Rysselberghe, l. c.

[3]) Pringsheims Jahrbücher **38**, 241 (1903).

lationen durch Aufnahme von Stoffen in dem Import von lipoidunlöslichem Material bestehen (siehe S. 63)[1]; so werden in dem Zellsaft vieler Pflanzen in grossen Mengen lösliche Kohlehydrate, Salze organischer Säuren, anorganische Neutralsalze aufgestapelt, also lauter lipoidunlösliche Stoffe; so sind Muskeln, Blutkörperchen und andere tierische Zellen durch ihren Gehalt an Kaliumsalzen charakterisiert, welche in ihrer Umgebung, in Blutplasma und Lymphe, so gut wie ganz fehlen, und diese Konzentrationsdifferenzen persistieren während des ganzen Lebens. Alle diese genannten Stoffe sind aber nicht ein für alle Male in bestimmter Quantität innerhalb der Zellen festgelegt, die Stoffwechselprozesse verursachen Verluste und schaffen damit einen neuen Bedarf der Zellen, die Turgeszenz wechselt je nach den Aussenbedingungen, die Wachstumsvorgänge gehen mit Aufnahme lipoidunlöslicher Substanz einher; kurz dieselbe Plasmahaut, die für die lipoidunlöslichen Stoffe ausserhalb und innerhalb der Zelle eine Barriere bildet, welche ihre gegenseitige Durchmischung verhindert, dieselbe Haut muss für sie auch durchlässig sein können. Wir haben demnach zweifellos zweierlei Permeabilität zu unterscheiden, eine Permeabilität für die lipoidlöslichen, eine andere für die lipoidunlöslichen Stoffe. —

Die Permeabilität der Muskeln.

Und nun komme ich zu den Beweisen dafür, dass, wie mehrfach hervorgehoben wurde, die Art der diosmotischen Durchlässigkeit der Plasmahaut im wesentlichen überall bei den tierischen und pflanzlichen Zellen die gleiche ist. Ich beginne mit Overtons ausgedehnten Studien an den Froschmuskeln[2]. Als Methode für die Beurteilung der osmotischen Verhältnisse eignet sich hier, wie wir früher schon sahen, die Feststellung des Gewichts. Ein Muskel, welcher in eine isotonische Salzlösung gelegt wird, ändert darin stundenlang sein Gewicht nicht, in hypotonischen Lösungen wird er durch Wasseraufnahme allmählich schwerer, in hypertonischen durch Wasserabgabe leichter. Aber die Voraussetzung für dieses Verhalten, resp. seine Erklärung ist ja die Existenz einer semipermeablen Oberflächenschicht; die Dinge müssen sich ganz anders gestalten, wenn nicht bloss das Wasser, sondern auch der gelöste Stoff die Plasmahäute der Muskelfasern passieren kann. Dann wird der gelöste Stoff sich gleichmässig über den Faserinhalt wie über das Medium verteilen können, der Inhalt übt also dann einen osmotischen Druck aus, welcher gleich der Summe der von den normalen Muskelfaserbestandteilen herrührenden Drucke plus dem Druck der von

[1]) Siehe auch: Enriques, Rendiconti della Accademia dei Lincei [5] 11, 340 (1902).

[2]) Pflügers Arch. 92, 115 (1902).

aussen eingedrungenen Substanz ist, während im Medium allein dieser letztere Druck herrscht. Es besteht also jetzt dieselbe Druckdifferenz zwischen aussen und innen, wie wenn der Muskel in destilliertes Wasser gelegt wäre; dem entsprechend wird er mächtig anschwellen. Das Prinzip für die Untersuchung der osmotischen Eigenschaften der Muskulatur ist damit klar gelegt, und ich will nur noch an vier Beispielen die spezielle Form der Versuchsausführung kurz erörtern.

1. Ein Sartorius, welcher während eines mehrstündigen Aufenthaltes in einer 0·7%igen *NaCl*-Lösung sein Gewicht nicht verändert hat, vermindert dieses Gewicht auch keinen Moment, wenn man ihn in eine Lösung von 0·7% *NaCl* + 5% Methylalkohol einlegt, obgleich diese Lösung mit ungefähr 5·2% *NaCl* isotonisch ist. Die Erklärung dafür ist die, dass der Alkohol so gut wie momentan in die Muskelfasern eindringt.

2. Derselbe Sartorius, welcher in eine Lösung von 0·5% *NaCl* + 3% Methylalkohol eingelegt wird, deren osmotischer Druck ungefähr dem einer 3·6%igen *NaCl*-Lösung gleichkommt, nimmt an Gewicht ebenso zu, wie ein Muskel in einer reinen 0·5%igen, also schwach hypotonischen *NaCl*-Lösung und nimmt sein Ausgangsgewicht wieder an, wenn er in eine 0·7%ige *NaCl*-Lösung versetzt wird.

3. Ein Gastrocnemius, welcher in eine Lösung von 0·35% *NaCl* + 3% Äthylenglykol, die mit 2% *NaCl* isotonisch ist, eingelegt wird, nimmt zuerst einige Zeit an Gewicht ab, um dann nicht nur sein Ausgangsgewicht wieder zu erreichen, sondern darüber hinaus noch zuzunehmen. Die Erklärung ist, analog der früheren Deutung gewisser plasmolytischer Versuche (S. 163) folgende: Glykol kann nicht sehr rasch die Plasmahaut passieren, daher wirkt die Lösung zunächst wasserentziehend, wie wenn die Plasmahaut für ihre gelösten Bestandteile impermeabel wäre; schliesslich dringt das Glykol aber doch ein, und die Lösung übt mehr und mehr den Effekt einer reinen 0·35%igen *NaCl*-Lösung aus.

Endlich 4., in einer Lösung von 0·25% *NaCl* + 3% Traubenzucker verliert ein Sartorius an Gewicht, weil sie mit einer 0·77%igen, also schwach hypertonischen *NaCl*-Lösung isotonisch ist. Traubenzucker dringt also nicht in die Muskelfasern ein.

Durch analoge Versuche mit einer sehr grossen Zahl organischer und anorganischer Stoffe kam Overton zu dem Resultat, dass die osmotischen Eigenschaften der Muskelfasern vollständig mit denen der pflanzlichen Zellen übereinstimmen. Wie also für diese eine lipoide Beschaffenheit ihrer Plasmahaut anzunehmen ist, so auch für jene. Aus diesem Gesamtergebnis seien

aber noch einige Sonderresultate herausgehoben; es ergab sich, dass die Muskelfasern für Alanin, Leucin, Taurin entweder wenig oder nicht durchlässig sind, dass sie undurchlässig sind für Kreatin, Kreatinin, Allantoin, für Pentosen, Hexite und Hexosen. Gegen die wichtigen Spaltprodukte der Eiweisskörper und der komplexen Kohlehydrate sind also auch die Muskelfasern durch ihre Plasmahaut abgeschlossen, gegen die Stoffe, die sie doch zum Aufbau ihrer Substanz brauchen. Von diesem merkwürdigen Faktum war ja schon vorher die Rede; ich wiederhole hier nur, dass daraus folgt, dass ganz bestimmt die Zellen sich auf andere Weise dieser Stoffe bemächtigen müssen, die für sie notwendig sind, wenn ihnen die Zufuhr auf dem Diffusionsweg durch die Plasmahaut versperrt ist. Deshalb unterschieden wir ja eine physiologische Permeabilität von einer physikalischen. Wie man sich übrigens das Zustandekommen dieser physiologischen Permeabilität denken könnte, dafür gibt Overton[1]) interessante Hinweise; er zeigt, wie z. B. die Zucker durch einige, im Organismus wohl durchführbare chemische Veränderungen in lipoidlösliche, also zum Durchtritt befähigte Substanzen umgewandelt werden könnten; diese Veränderungen hätten, wenn sie den nötigen Erfolg haben sollen, wohl schon an der Oberfläche der Plasmahaut vor sich zu gehen. Wir werden später sehen (siehe Kap. 10), dass als zweite Möglichkeit für die Einverleibung der lipoidunlöslichen Substanzen eine temporäre Änderung der Plasmahautpermeabilität in Frage kommt, welche sogar mit Bestimmtheit in einigen Fällen nachzuweisen ist (Höber[2])). So erlangt also auch der aufgestellte Begriff der physiologischen Permeabilität einen gewissen Inhalt.

Physikalische und physiologische Permeabilität der Muskeln.

Auch die Permeabilität der roten Blutkörperchen ist identisch mit der Permeabilität einer lipoiden Membran; dieses Resultat folgt aus verschiedenen Versuchsreihen. Gryns[3]) beobachtete, dass das Blut in den isotonischen Lösungen vieler Substanzen lackfarben wird, in anderen deckfarben bleibt. Die Auflösung der Körperchen, welche das lackfarbene Aussehen bedingt, konnte entweder darauf beruhen, dass die Körperchenwand für die aufgelöste Substanz permeabel ist: — dann treibt der innere osmotische Überdruck die Körperchen auseinander —, oder der Auflösungsprozess konnte chemischer Natur sein und auf einem Angriff der gelösten Substanz auf die Wandsubstanz beruhen. Über die zwei Möglichkeiten liess sich entscheiden, indem der Stoff, welcher in reiner isotonischer Lösung lackfarben machte, in einem zweiten Ver-

Permeabilität der roten Blutkörperchen.

[1]) l. c. S. 228.

[2]) Pflügers Arch. **101**, 607 (1904) und **102**, 196 (1904).

[3]) Pflügers Arch. **63**, 86 (1896).

such in gleicher Konzentration einer isotonischen Kochsalzlösung zugefügt wurde. Jetzt musste die Auflösung der Körperchen ausbleiben, wenn sie eine Folge der Permeabilität und nicht die Folge einer chemischen Zersetzung war. Auf diese Weise fand Gryns, dass die Blutkörperchen permeabel sind für einwertige Alkohole, Äther, Ester, Glycerin, Harnstoff, kurz für lipoidlösliche Substanzen, impermeabel für Neutralsalze, Mannit, Dextrose, Rohrzucker, Milchzucker, also lipoidunlösliche Substanzen. Einige Ammoniumsalze, welche das Blut lackfarben machen, tun das auch in Gegenwart von Kochsalz in isotonischer Konzentration, sie wirken also nicht bloss aus osmotischen Gründen. Ihre Wirkung hängt jedenfalls mit der schwachen Hydrolyse der Ammoniumsalze zusammen, die frei werdende schwache Base $NH_4.OH$ ist aber lipoidlöslich, dringt daher in die Körperchen ein und wirkt dort als Gift. Wenn andere Ammoniumsalze, wie das Sulfat, das Phosphat nicht oder weniger leicht das Blut lackfarben machen, so kommen dafür noch komplizierte Quellungseinflüsse mit in Betracht, auf die ich hier nicht eingehen will.

Auf einem zweiten Wege kam Hedin[1]) zu den gleichen Ergebnissen, wie Gryns. Er fusste auf folgenden Überlegungen: löst man in einem bestimmten Volumen Serum eine bestimmte Menge von einem Stoff auf, so muss der normale Gefrierpunkt des Serums um einen gewissen Betrag herabgedrückt werden. Löst man die gleiche Menge im gleichen Volumen Blut auf und zentrifugiert nach einiger Zeit die Körper ab, so sind für den Gefrierpunkt des Serums jetzt dreierlei Voraussagen möglich: entweder ist er genau identisch mit dem Gefrierpunkt des Serums, dem allein der Stoff zugesetzt wurde; dann muss sich der Stoff gleichmässig über Körperchen und Flüssigkeit verteilt haben. Oder der Gefrierpunkt ist niedriger, als der Standardwert; dann enthalten die Körperchen weniger von dem Stoff, als das Serum, oder auch nichts (zwischen den letzteren zwei Möglichkeiten entscheiden Bestimmungen über eine etwaige Schrumpfung der Blutkörperchen). Oder endlich: der Gefrierpunkt liegt höher als der des ersten Serumgemisches; dann ist mehr von dem Stoff auf die Körperchen übergegangen, als im Serum verblieben ist. Zentrifugiert man das Blut kurze oder längere Zeit nach dem Zusatz des Stoffes, so kann man eventuell auch entscheiden, ob der Stoff schnell oder langsam eindringt. So fand Hedin, dass die Neutralsalze, Aminosäuren, Zucker, Hexite nicht oder nicht erheblich in die Körperchen eintreten, dass Erythrit langsam, Glycerin rascher ein-

[1]) Pflügers Arch. **68**, 229 (1897) u. **70**, 525 (1898).

dringt, aber nicht so rasch, wie einwertige Alkohole, Aldehyde, Ketone, Äther; die letzteren drei verteilen sich sogar mehr auf die Körperchen als aufs Serum. Die Ergebnisse decken sich also wiederum mit denen der übrigen Permeabilitätsprüfungen; der reichlichere Übertritt in die Körperchen, welcher von Hedin bei den zuletzt genannten stark lipoidlöslichen Stoffen festgestellt wurde, beruht natürlich auf deren Ansammlung in den Lipoiden.

Eine gewisse Aufklärung über die Durchlässigkeitsverhältnisse bei den Blutkörperchen ist schliesslich durch Leitfähigkeitsmessungen zu gewinnen. Stewart[1]), Tangl und Bugarszky[2]), sowie Roth[3]) machten nämlich gleichzeitig die Beobachtung, dass die Blutkörperchen den elektrischen Strom nicht oder so gut wie nicht leiten. Das wird sofort ersichtlich, wenn man etwa einmal einen mit der Zentrifuge gewonnenen Blutkörperchenbrei statt des Blutes zwischen die Elektroden bringt, einmal das Blut, ein drittes Mal sein Serum. Man kann dann folgende Leitfähigkeitswerte λ erhalten:

Elektrolyt	$10^4\lambda$	t	Beobachter
Blutplasma vom Pferd	105·3	18°	Tangl u. Bugarszky
	103·7	„	„
	102·8	„	„
Blutkörperchen vom Pferd	1·63	„	„
	1·67	„	„
	2·44	„	„
Blutplasma von der Katze	125·4	„	„
	129·7	„	„
Blutkörperchen von der Katze	2·2	„	„
Defibriniertes Blut vom Rind	52·5 — 70·89	25°	Oker-Blom
Blutserum vom Rind	114·4 —131·08	„	„
Defibriniertes Blut vom Schwein	44·49— 51·51	„	„
Blutserum vom Schwein	119·34—126·77	„	„

Der Blutkörperchenbrei leitet also fast gar nicht den Strom, und man darf wohl annehmen, dass er als vollkommener Isolator fungieren würde, wenn nicht die kapillaren Interstitien zwischen den Körperchen mit Serum gefüllt wären und dem elektrischen Strome eine enge Passage darböten. Für uns ist dies Ergebnis an dieser Stelle wesentlich deswegen interessant, weil darin ausgesprochen ist, dass die Blutkörperchen für die Elektrolyte, welche in der Blutflüssigkeit gelöst sind, impermeabel sind.

Man hat dies Ergebnis aber noch für die Beantwortung einer an-

[1]) Zentralblatt f. Physiologie **11**, 332 (1897).
[2]) Ebenda **11**, 297 (1897).
[3]) Ebenda **11**, 271 (1897).

Das Blutkörperchenvolumen.

deren Frage ausgenützt, nämlich der Frage nach der Grösse des gesamten Blutkörperchenvolumens. Wir haben diese Frage schon einmal berührt und ein physiko-chemisches Verfahren besprochen, um den Volumenwert zu messen (S. 66). Hier bietet sich in den Leitfähigkeitsmessungen offenbar ein neues Mittel zur Volumenbestimmung; denn die Leitfähigkeit des Blutes muss ja umso grösser sein, je kleiner der von den nicht leitenden Körperchen in Anspruch genommene Raum. Die Beziehungen sind freilich keine ganz einfachen, wie sich schon daraus ergibt, dass die Herabsetzung der Leitfähigkeit einer Kochsalzlösung durch Zusatz verschiedener Mengen von unlöslichem Quarzpulver nur durch eine ziemlich komplizierte Formulierung ausgedrückt werden kann[1]). Dem entsprechend fand auch Stewart[2]) als Ausdruck für die Abhängigkeit der Leitfähigkeit vom Blutkörpervolumen keine theoretisch definierbare, sondern folgende empirische Formel:

$$p = \frac{\lambda_b}{\lambda_s}(180 - \lambda_b - \sqrt{\lambda_b});$$

darin bedeutet p die Anzahl ccm Serum in 100 ccm Blut, λ_b und λ_s die Leitfähigkeiten von Blut und Serum[3]).

Permeabilität der nervösen Substanz.

Ich komme weiter zu der Permeabilität der nervösen Elemente und deren Beziehung zu den Lipoiden. Es wird sich zeigen, dass wir hier zwar nicht direkt den Eintritt der lipoidlöslichen Stoffe beweisen können, aber doch indirekt, indem sich ergibt, dass alle lipoidlöslichen Substanzen die Funktion der nervösen Elemente in eigenartiger Weise zu stören vermögen. Es wird bereits aufgefallen sein, dass sich unter denjenigen Verbindungen, welche leicht in die Zellen eindringen können, die bekanntesten Narkotika und Anästhetika: Äthylalkohol, Äther, Aldehyd, Chloroform u. a. befinden. Im Verlauf seiner ausgedehnten Experimente[4]) bemerkte nun Overton, dass der Teilungskoeffizient dieser Stoffe, wie überhaupt der lipoidlöslichen Verbindungen zwischen Wasser und Öl, resp. Wasser und den Lipoiden nicht bloss die Schnelligkeit bestimmt, mit der sie die Plasmahaut passieren, sondern auch ihre „narkotische Kraft", d. h. ihre Fähigkeit, die Tätigkeit von be-

---

[1]) Oker-Blom, Pflügers Arch. **79**, 510 (1900), auch **81**, 167 (1900).

[2]) Journ. of physiology **24**, 356 (1899).

[3]) Siehe auch: Bugarszky u. Tangl, l. c. Ferner: Fraenckel, Zeitschr. f. klin. Medizin **52**, Heft 5 (1904). Weitere Methoden zur Bestimmung des Blutkörperchenvolumens siehe: Bleibtreu, Pflügers Arch. **51**, 151 (1892). Bence, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 198 (1905).

[4]) Studien über Narkose, Jena 1901.

liebigen Zellen, mögen sie pflanzlicher oder tierischer Herkunft sein[1]), zu sistieren, sobald sie einer Lösung, welche die Zellen umgibt, bis zu einem bestimmten, jeweilen für jeden Stoff charakteristischen, minimalen molekularen Konzentrationswert zugesetzt sind; wird der Gehalt der Lösung an Narkotikum dann aber wieder unter diese Konzentrationsschwelle herabgesetzt, so versehen die Zellen alsbald wieder völlig intakt ihre alten Funktionen. Wenn nun narkotische Kraft und Teilungskoeffizient einander zugeordnete Grössen sind, so bedeutet das, dass Narkose dann eintritt, wenn die Zellipoide den narkotisierenden Stoff bis zu einer gewissen molekularen Konzentration in sich absorbiert haben, und dass diese umso eher erreicht wird, je grösser die Löslichkeit des Narkotikums in den Lipoiden im Verhältnis zu seiner Wasserlöslichkeit ist. Die kritische Konzentration, d. h. die zur Narkose notwendige Konzentration in der die Zellen umspülenden Lösung darf also umso geringer sein, je grösser die Lipoidlöslichkeit ist, weil aus der verdünnten Lösung eines starken Narkotikums ebenso viele Moleküle sich auf die Zellipoide verteilen, wie aus der stärkeren Lösung eines schwachen Narkotikums. Natürlich liegen die Verhältnisse nun nicht etwa so, als ob bloss die molekulare Konzentration des Narkotikums in den Lipoiden als eine bestimmte absolute Grösse, die von der Natur desselben unabhängig ist, den Beginn der Narkose bestimmte, sondern jeder narkotisierende Stoff wirkt auch individuell auf die Zellen ein. Wie man sich das vorzustellen hat, bleibt einstweilen unklar, wie überhaupt das Wesen der Narkose dadurch, dass man weiss, dass die wirksamen Stoffe sich in den Zellipoiden ansammeln, absolut nicht aufgeklärt ist. Denn was eine Tränkung mit Narkotizis für die unbekannten Funktionen der Lipoide, etwa für ihre strukturellen, die Zellform und Zellorganisation bestimmenden Eigenschaften und in Zusammenhang damit für die Protoplasmafunktionen bedeutet, darüber lässt sich einstweilen nur spekulieren. Aber darauf kommt es auch an dieser Stelle weniger an als auf die Möglichkeit, an Hand der sehr sinnenfälligen Narkosesymptome zu demonstrieren, wie vollkommen die Aufnahmefähigkeit der meisten Zellen von den niedersten bis zu den differenziertesten Organismen von physikalisch-chemischen Gesetzmässigkeiten beherrscht werden, wie wenig Individualität, wie wenig spezifisches Wahlvermögen fast alle Zellen besitzen.

Theorie der Narkose.

Wenn man den Parallelismus zwischen Teilungskoeffizienten und narkotischer Kraft finden will, so muss man an einem und

[1]) Siehe Claude Bernard, Phénomènes de la vie 1.

demselben Zellenmaterial experimentieren; denn verschiedene Gewebe sind verschieden leicht zu narkotisieren. Es gehört ein anderer kritischer Wert zu den nervösen Elementen, als zum Flimmerepithel; denn die nervösen Organe stellen ihre Tätigkeit leichter ein als die Flimmerzellen. Wenn nun die Narkose, sagen wir, des Nervensystems eines Tieres eben zum Auftreten der typischen Narkosesymptome geführt hat, so bedeutet das nach dem Gesagten, dass die kritische Konzentration in den Säften für diese Zellart gerade überschritten ist. Wie soll man den Wert derselben erfahren?

Ermittlung der kritischen narkotischen Konzentration.

Für im Wasser lebende Tiere, z. B. Froschlarven, kann man in folgender Weise verfahren: Wenn man das Narkotikum dem Wasser zusetzt, in dem die Tiere schwimmen, so diffundiert es zunächst durch Haut und Kiemen hindurch, gerät in den Kreislauf und wird in Blut und Lymphe den Ganglienzellen zugeführt. Wenn man von dem geringen Salzgehalt der Körperflüssigkeiten absieht, der die Löslichkeit des Narkotikums nur unwesentlich herabsetzen kann, so kann man annehmen, dass einige Zeit nach Beginn des Versuches die Konzentration an Narkotikum in dem äusseren und inneren flüssigen Medium gleich gross ist. Anfänglich wird noch aus dem inneren Medium fortdauernd etwas von dem hereingedrungenen Narkotikum wieder fortgenommen, teils von den Lipoiden, teils auch — man denke etwa an Äther — von dem Fett der verschiedenen Organe; aber schliesslich stellt sich dann ein Gleichgewichtszustand zwischen der Körperflüssigkeit und den verschiedenen Narkotikum absorbierenden Körperbestandteilen her, entsprechend deren verschiedenen Teilungskoeffizienten; denn davon, dass andauernd ein Bruchteil des Narkotikums im Körper auch gespalten und verbrannt werden kann, wollen wir einstweilen absehen. In diesem Gleichgewichtszustand enthalten dann Blut und Lymphe das Narkotikum wirklich in derselben Konzentration, wie die Lösung, in der die Froschlarven sich befinden, so dass ihr Nervensystem mit Bezug auf das Narkotikum sich eigentlich so verhält, als ob es unmittelbar in der Lösung selbst schwämme.

Wenn man nun die Konzentration des Narkotikums in dem Wasser variiert, und wenn man eine Konzentration herausfindet, bei der gerade die narkotische Lähmung eintritt, so kann man sagen, dass die kritische Konzentration gefunden ist.

Bei dieser Methode, den massgebenden Wert zu bestimmen, ist man an die kiemen- und hautatmenden Wassertiere als Versuchsmaterial gebunden. Aber wenigstens für die leicht flüchtigen unter den Narkotizis lässt sich die kritische Konzentration nach einem Verfahren von

Paul Bert auch an den in der Luft lebenden Organismen messen. Bevor ich aber auf die Methode eingehe, will ich die Gründe, aus denen sich nach Overton die Unmöglichkeit ergibt, die Bestimmung des kritischen Wertes für die nicht flüchtigen Narkotika, wenigstens ohne bedeutende Eingriffe, an Luftatmern vorzunehmen, kurz aufzählen. Alle Schwierigkeiten laufen darauf hinaus, dass sich nicht eine dauernde, gleichmässige, willkürlich variierbare Konzentration des Narkotikums in den Säften der Tiere herstellen lässt. Man ist darauf angewiesen, die nicht flüchtigen Narkotika subkutan, intravenös, intraperitoneal oder per os einzuverleiben, und ist nach einer dieser Prozeduren ganz und gar der unbekannten Individualität des Versuchstieres preisgegeben. Je nachdem es langsam oder schnell resorbiert, je nach den Zirkulationsverhältnissen von Blut und Lymphe, je nach der Grösse der Fettdepots[1]), die das Narkotikum aufsaugen können, je nach der Nieren- und Schweissdrüsentätigkeit muss trotz gleicher Dosierung die Konzentration in den Säften von Tier zu Tier verschieden sein. Es ist also niemals möglich, auf diesen Wegen die augenblickliche Konzentration des Narkotikums in den Säften zu erfahren.

Bei den flüchtigen Narkotizis ist es etwas anderes. Denn es ist keine Schwierigkeit, ähnlich wie ein flüssiges Milieu externe mit konstantem Narkotikumgehalt für die Wassertiere, ein luftförmiges, konstant zusammengesetztes Milieu für die Lufttiere herzustellen, von dem aus sich die Säfte des atmenden Tieres mit Narkotikum beladen können, bis deren Gehalt dem Absorptionskoeffizienten für den Dampf des Narkotikums entspricht; und es kostet keine Mühe, die Dampftension des Narkotikums in bestimmter Weise zu variieren und damit unter Zugrundelegung des Henryschen Absorptionsgesetzes in ebenso bestimmter Weise den Gehalt der Säfte an Narkotikum zu beeinflussen. Man braucht dann nur den Absorptionskoeffizienten der verschiedenen Mittel für Wasser, resp. für die wasserähnlichen Gewebssäfte bei der Körpertemperatur des Versuchstieres zu kennen und den Dampfdruck des Narkotikums so weit zu steigern, dass gerade Narkose eintritt, um die kritische Konzentration ausrechnen zu können.

An einem Beispiel von Overton mag die Methode kurz erläutert werden. Froschlarven werden durch Äther innerhalb 1—2 Minuten für Stunden und Tage, ohne geschädigt zu werden, narkotisiert, wenn die Lösung bei 17° ca. 0·2—0·3% Äther enthält, und erwachen dann ebenso rasch, wie sie eingeschläfert sind, wenn man sie in reines Wasser über-

[1]) Siehe dazu: Mansfeld, Arch. intern. de Pharm. et de Thérap. 15, 467 (1905).

trägt. Man kann nun den Versuch auch so ausführen, dass man die Larven in einem Schälchen in wenige ccm Wasser bringt und dieses in einen grösseren Luftraum setzt, der bei 17° im Liter mindestens 0·07 g Ätherdampf enthält; die Larven verfallen auch dann binnen kurzem in Narkose. Ferner bringt man in einen zweiten Luftraum, in dem bei 20° 0·2 g Äther pro Liter enthalten sind, einen Hund; er verfällt bei diesem Äthergehalt gerade in Schlaf. Es fragt sich, ob erstens bei der Absorption des Äthers von der Luft aus die Froschlarven bei derselben Konzentration narkotisiert werden, wie dann, wenn man den Äther direkt in Wasser löst — wenn das der Fall ist, so ist die Brauchbarkeit der beschriebenen Methode bewiesen —, zweitens fragt es sich, wie sich die kritischen Konzentrationen bei ganz verschiedenen Tieren zueinander verhalten.

Die kritischen Konzentrationen kann man ausrechnen, wenn man den Äthergehalt gesättigter wässeriger Lösungen und die zugehörigen Tensionen des darüber befindlichen Ätherdampfes kennt. Befinden sich 3·32 g Ätherdampf in 1 Liter, so ist die Spannung 1 Atm. = 760 mm bei 0°, also $\frac{0{\cdot}07}{3{\cdot}32} \cdot 760 = 16{\cdot}02$ mm, wenn, wie in dem Froschlarvenversuch, nur 0·07 g in 1 Liter enthalten sind. Dann ist aber die Spannung bei 17° $\frac{16{\cdot}02 \,.\, (273 + 17)}{273} = 17{\cdot}01$ mm. Eine gesättigte wässerige Lösung von Äther bei 17° enthält 6·7 g Äther in 100 g Wasser und hat eine Spannung von 360 mm, eine Lösung von 17 mm enthält demnach $\frac{17}{360} \cdot 6{\cdot}7 = 0{\cdot}316\,\%$. Unter der Annahme, dass sich in seiner Absorptionsfähigkeit das Froschblut wie Wasser verhält, beträgt also die kritische Konzentration 0·32 %. Also die beste Übereinstimmung mit dem direkt ermittelten Wert!

Bei der Berechnung des analogen Wertes für das Hundeblut ist noch zu berücksichtigen, dass dessen Temperatur etwa 38° beträgt, und seine Absorptionsfähigkeit für Gase dementsprechend geringer sein muss, als die der Kaltblütersäfte. Der notwendige Ätherdampfgehalt im Atmungsraum betrug 0·2 g pro Liter, das bedeutet eine Spannung von 45·8 mm bei 0°, von $\frac{45{\cdot}8 \,.\, (273 + 20)}{273} = 49{\cdot}1$ mm bei 20°. Unter dieser Spannung atmet der Hund den Äther in sein Blut von 38° hinein. Vorher bei Berechnung des kritischen Wertes für das Froschlarvenblut wurde angegeben, dass bei 17° die gesättigte wässerige Lösung von Äther 6·7 % Äther mit einer Spannung von 360 mm enthält; für 38° sind die analogen Zahlen: 5 % und 810 mm. Daher bedeutet eine Spannung von

49·1 mm einen Prozentgehalt von $\frac{49{\cdot}1}{810} \cdot 5 = 0{\cdot}3025$. Die kritische Konzentration für Hundeblut ist also 0·30%, d. h. gerade so gross, wie für Froschlarven. Und durch ähnliche weitere Versuche gelangte Overton zu dem sehr unerwarteten Resultat, dass „in der zur Narkose erforderlichen Konzentration des Äthers in dem Blutplasma der Säugetiere (einschliesslich des Menschen), der Vögel, Amphibien, Insekten und Entomostraken Gleichheit herrscht, dass bei den verschiedenen Gruppen der Würmer eine mindestens doppelt so hohe Konzentration, bei den Protozoen und Pflanzen eine etwa sechsmal höhere Konzentration zur Narkose erforderlich ist.“ Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Narkosen mit Chloroform oder mit Kohlendioxyd und wohl auch anderen chemisch indifferenten Mitteln.

Kritische narkotische Konzentration und Teilungskoeffizent Öl : Wasser.

Mit Hilfe dieser eben erörterten Methoden zur Bestimmung der kritischen Konzentration lässt sich nun der Zusammenhang von narkotischer Kraft und von Verteilung zwischen lipoider Substanz und Wasser leicht erweisen. Als Beispiele für die Existenz dieses Zusammenhangs mögen einige der wichtigsten Versuche von Overton und von H. Meyer[1]) dienen, welch letzterer zu gleicher Zeit mit Overton die Beziehung der Löslichkeit der narkotisierenden Mittel in Fett und fettähnlichen Körpern zu ihrer narkotischen Wirksamkeit erkannte. Wegen der Schwierigkeit, grössere Mengen von Lecithin, Protagon und Cerebrin sich zu beschaffen, und wegen der ungenügenden Beweiskraft und natürlichen Begrenztheit von Versuchen mit geschmolzenem Cholesterin, dessen Schmelzpunkt erst bei 147° gelegen ist, wurde in diesen Versuchen bei der Ermittelung der Verteilungskoeffizienten sowohl von Overton wie von Meyer von den Lipoiden Abstand genommen und nur der Teilungskoeffizient zwischen Wasser und dem lipoidähnlichen Olivenöl untersucht. Zwischen diesem Koeffizienten für die einwertigen Alkohole und deren kritischer Konzentration in Froschlarven bestehen dann, wie die folgende Tabelle[2]) zeigt, die gleichen Beziehungen, wie sie bei Einsetzung der Lipoidkoeffizienten sich wohl finden würden.

Narkotikum	Krit. Konzentr. in g-Mol.	Löslichkeit Wasser : Öl
Methylalkohol	0·52—0·62	Löslichkeit in aq ∞, erst in über 50 Teil. Öl lösl.
Äthylalkohol	0·27—0·31	30 : 1

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **42**, 109 (1899).

[2]) Overton, l. c. 101.

Narkotikum	Krit. Konzentr. in g-Mol.	Löslichkeit Wasser : Öl
Propylalkohol	0·11	8 : 1
Butylalkohol	0·038	löst sich in 12 Vol. aq; in Öl ∞
Caprylalkohol	0·0004	löst sich in ca. 2000 Teil. aq; in Öl ∞

Oder ähnlich deutlich sind die Beziehungen bei den Äthylestern der Fettsäuren[1]):

Narkotikum	Krit. Konzentr. in g-Mol.	Löslichkeit Wasser : Öl
Äthylformiat	0·07	1 : 4
Äthylacetat	0·03	Löslichkeit in aq 1 : 15·2; in Öl ∞
Äthylpropionat	0·0098—0·012	„ „ „ 1 : 50 „ „ „
Äthylbutyrat	0·0043	„ „ „ 1 : 190 „ „ „
Äthylvalerianat	0·0019	„ „ „ 1 : 500 „ „ „

Es zeigt sich also, dass die narkotische Kraft mit der Länge der Kohlenstoffkette wächst. Das geht aber nicht unbegrenzt weiter; Cetylalkohol z. B. ($C_{16}H_{33}OH$), und ähnliche andere Körper narkotisieren überhaupt nicht. Das liegt einfach daran, dass bei diesen Verbindungen der Teilungskoeffizient zwischen Wasser und Öl zwar noch mehr zugunsten des Öles verschoben ist, als in den niederen Gliedern der homologen Reihe, aber dass die absolute Löslichkeit bei den höheren Gliedern rasch abnimmt: sowohl in Wasser wie in Öl ist sie beim Cetylalkohol nur gering. Bei anderen Verbindungen ist bloss die Löslichkeit in Wasser sehr beschränkt; Narkose kann deshalb bei solchen Stoffen höchstens nach langer Zeit eintreten, weil von den Lipoiden der Zellen einem grossen Lösungsquantum nur nach und nach in minimalen Portionen und besonders auch verzögert wegen des winzigen Konzentrationsgefälles zwischen der äusserst verdünnten Lösung und den Körpersäften diejenige Menge Narkotikum entzogen werden kann, die zu der wirksamen Ladung der Lipoide notwendig ist. Daher sind die aromatischen Verbindungen, die zum grossen Teil in Wasser sehr wenig löslich sind, wie Benzol, Xylol, Naphtalin, so schlecht zur Narkose zu gebrauchen. Aber sie sind Narkotika und zum Teil sogar äusserst kräftige. Z. B. werden Froschlarven in einer Lösung von 1 Teil Phenanthren auf 1500 Liter Wasser noch gelähmt, allerdings vergehen bis zum Eintritt der Narkose 36 Stunden: und entsprechend langsam ist die Entgiftung in reinem Wasser.

[1]) Overton, l. c. 112.

Besonders eklatant ergibt sich der Zusammenhang zwischen narkotischer Kraft und Teilungskoeffizient aus folgendem Versuch von H. Meyer[1]). Da die Temperaturkoeffizienten der Löslichkeit in Wasser und Öl für verschiedene Verbindungen nicht die gleichen sind, so nimmt mit dem Steigen der Temperatur der Teilungskoeffizient Öl zu Wasser bei manchen Stoffen ab, bei manchen zu. Dem entsprechend muss die kritische Konzentration für Poikilotherme, z. B. Froschlarven, umgekehrt bei den einen mit der Temperatursteigerung zu-, bei den anderen abnehmen. Die Experimente genügen in vollkommenster Weise der theoretischen Forderung:

Narkotikum	Krit. Konzentration		Teilungskoeffizient	
	bei 3°	bei 30°	bei 3°	bei 30°
Salicylamid	$^1/_{1300}$	$^1/_{600}$	22·232	14·002
Benzamid	$^1/_{500}$	$^1/_{200}$	0·672	0·437
Monacetin	$^1/_{90}$	$^1/_{70}$	0·099	0·066
Äthylalkohol	$^1/_{3}$	$^1/_{7}$	0·026	0·047
Chloralhydrat	$^1/_{50}$	$^1/_{250}$	0·053	0·236
Aceton	$^1/_{3}$	$^1/_{7}$	0·146	0·235

Und hiernach ist es zu verstehen, dass die Froschlarven, die bei 30° in $^1/_{250}$-norm. Chloralhydratlösung gelähmt waren, beim blossen Abkühlen beweglich wurden.

Soviel zum Beweise der Overton-Meyerschen Theorie der Narkose. Natürlich liegt es im Interesse derselben, wenn der faktische Nachweis der entsprechenden Verteilung des Narkotikums im Organismus auf wässerige Lösungen und lipoide Substanzen, auf deren Annahme die Theorie auf Grund der analogen Öllöslichkeiten basiert, durch Analyse geführt wird. Bei Tieren mit Zentralnervensystem muss eine Bestätigung sich darin ergeben, dass in diesem lipoidreichsten Organe, das gerade wegen seines Lipoidreichtums am frühesten die Symptome einer veränderten Funktion aufweist, auch die Hauptmenge der Narkotika sich löst. Und das ist denn auch, meist am narkotisierten Hund, bei Chloroform (Pohl)[2]), Äther (Frantz)[3]), Alkohol (Gréhant)[4]), Chloralhydrat und Aceton (Archangelsky)[5]) gefunden worden.

Einige interessante Anomalien, resp. scheinbare Ausnahmen von

[1]) Arch. f. exper. Pathol. **46**, 338 (1901).
[2]) Arch. f. exper. Pathol. **28**, 239 (1891).
[3]) Dissert. Würzb. 1895.
[4]) Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1899, 746.
[5]) Arch. f. exper. Pathol. **46**, 347 (1901).

den bisher erörterten Gesetzmässigkeiten seien schliesslich noch wegen ihrer physiko-chemischen Deutbarkeit kurz aufgezählt.

Esternarkose und Esterverseifung.

Zunächst, was die erwähnte Narkose mit den Estern der Fettsäuren anlangt, so kann man bemerken, dass dieselbe bei der Anwendung der niedrigen Glieder der homologen Reihe, wie Methylacetat, Äthylformiat, rasch verschwindet, und dass dann häufig bald der Tod eintritt. Das rührt, wie Overton ausführt, her von der Verseifung der Ester, von der Entstehung von freiem Alkohol und von freier Säure, die tödlich wirkt. Aber die Esterverseifung tritt ganz allgemein[1]), und so auch im Organismus, um so langsamer ein, je länger die Kohlenstoffkette des Alkohols oder der Säure ist, und darum wird die dauernde Narkose mit den höheren Gliedern der Esterreihe möglich. Es verseifen aber ferner von Estern mit der gleichen Anzahl von Kohlenstoffatomen diejenigen rascher, bei denen die Kohlenstoffkette im Alkoholradikal länger ist als im Säureradikal; und das macht es verständlich, dass die isomeren Ester verschieden wirken; der Buttersäureäthylester, $C_4H_7O_2 . C_2H_5 = C_6H_{12}O_2$, narkotisiert besser als der gleichatomige Essigsäurebutylester, $C_2H_3O_2 . C_4H_9 = C_6H_{12}O_2$, weil dieser eher gespalten wird als jener.

Basische Narkotika.

Von den bisher besprochenen Narkotika, die sich durch die chemische Indifferenz ihres Moleküls gegenüber den Protoplasmabestandteilen auszeichneten, führt nun kontinuierlich der Weg hinüber zu der Gruppe der basischen Narkotika, die Overton den ersteren im gewissen Sinne gegenüberstellt, weil ihre minder oder mehr ausgesprochene Basizität zu einer Verschleierung der freilich auch häufig noch eklatanten narkotischen Eigenschaften führt, die aber oft eigentlich wohl nur dadurch offenbar werden konnten, dass man unter Berücksichtigung der Grösse der Basizität von den Symptomen dieser letzteren abstrahierte. Auf diesem Wege von Gruppe zu Gruppe liegen Verbindungen von verschiedenstem pharmakodynamischen Wert, Antiseptika, Antipyretika, Nervina, und ohne eine genaue Analyse des physiko-chemischen Verhaltens all dieser Stoffe wäre es wohl kaum möglich, das Gemeinsame in der Wirkungsweise derselben zu erkennen und mehr als die Hälfte aller organischen Verbindungen, die, allein nach ihrem Einfluss auf den Organismus geordnet, eine Anzahl unabhängiger Systeme zu bilden scheinen, doch mit Hilfe der Beachtung ihrer physikalischen Charaktere in langer einheitlicher Reihe miteinander zu verketten.

All diese Stoffe sind lipoidlöslich und sind darum Narkotika, we-

---

[1]) Siehe darüber bei van 't Hoff, Vorlesungen Heft 3 (1900). Löwenherz, Zeitschr. f. physik. Chemie **15**, 389 (1894).

nigstens sind sie es prinzipiell, und wären es de facto alle, wenn sie bis zur toxisch wirksamen Konzentration in den Lipoiden aufgespeichert werden könnten, bevor sie durch andere ihrer physikalischen oder chemischen Eigenschaften schädigend auf das Protoplasma einwirkten. Aber das ist es gerade, was sie von den indifferenten Mitteln unterscheidet, dass Nebenwirkungen zur Geltung kommen, deren Itensität nur mit der Basizität in Zusammenhang zu stehen scheint. Denn die Nebenwirkungen werden zu Hauptwirkungen, je deutlicher der Basencharakter. Verbindungen wie Anilin, Diphenylamin, Dimethylanilin, also die aromatischen Amine, die äusserst schwache Basen sind, lassen noch von den Nebenwirkungen wenig erkennen, sie verursachen bei Froschlarven typische oder fast typische, ohne schlimme Folgen vorübergehende Narkosen. Ebenso Pyridin und Chinolin. Anders dagegen deren bekannte Derivate, die Alkaloide, ferner die aliphatischen Amine, die zu einem mit Hilfe von Leitfähigkeitsbestimmungen schon messbaren Bruchteil dissoziiert sind. Während z. B. die Dissoziationskonstante des Anilins, die zu klein ist, als dass sie in der früher geschilderten Weise mittels Leitfähigkeitsbestimmungen festgestellt werden könnte, bei 25° einen Wert von nur etwa $0{\cdot}00059 . 10^{-6}$ hat, betragen die Werte für Ammoniak, Methylamin, Dimethylamin und Trimethylamin immerhin schon $23 . 10^{-6}$, $500 . 10^{-6}$, $740 . 10^{-6}$ und $74 . 10^{-6}$ [1]); es dissoziiert also eine nicht ganz geringe Menge von Ionen aus diesen Molekülen, und damit ist Gelegenheit zu chemischer Reaktion mit irgendwelchen Protoplasmabestandteilen gegeben, die sich etwa zu der Base wie eine Säure verhalten. Die Bedeutung der Dissoziationsstärke dafür ergibt sich aus den früheren Erörterungen über die Hydrolyse (S. 110).

Es wirken demnach die Basen nicht bloss durch Änderung des physikalischen Zustandes der Zellen, resp. der Zellipoide, sondern sie verankern sich ausserdem chemisch mit den Zellbestandteilen. Für die Folgen davon ist dann allerdings die Stärke der Basizität sehr wenig massgebend, denn die Verankerung kann natürlich in der Bildung sehr verschiedener Verbindungen bestehen. Das macht es vielleicht begreiflich, dass, ganz im Gegensatz zu den indifferenten Narkotika, die basischen selbst auf nahe verwandte Organismen sehr verschieden stark wirken, vor allem aber, dass der Vergiftungszustand oft auch nicht annähernd so rasch nach Einbringen in ein indifferentes Medium wieder schwindet, als man nach der Lipoidlöslichkeit erwarten sollte. Overton

[1]) Nach Bredig, Zeitschr. f. physik. Chemie **13**, 289 (1894). Siehe dazu auch S. 99.

vergleicht dieses Faktum mit Recht mit dem früher (S. 164) erwähnten langsamen Schwinden des Niederschlags von gerbsaurem Alkaloid in den Spirogyrenzellen, die in reines Wasser überführt sind. Da handelt es sich eben nicht bloss darum, dass die im Lipoid gespeicherte und im Zellsaft enthaltene Base ins Wasser zurückdiffundiert, sondern sind die Gerbsäureniederschläge stark, dann befindet sich auch der grösste Teil der Base in ihnen, und durch Auflösung derselben und Hydrolyse des Gelösten muss die Base erst allmählich wieder in Freiheit gesetzt werden. Etwas Unerhörtes liegt in der Annahme ähnlicher reversibler Reaktionen der Alkaloide mit Protoplasmabestandteilen, z. B. mit den Eiweisskörpern nicht. Man kann sich das leicht folgendermassen veranschaulichen: wenn man etwa zu einer Lösung von Eieralbumin *Hg*-Ionen (in Form von Quecksilberchlorid) zusetzt, so entsteht durch Überschreitung eines Löslichkeitsproduktes $c_{Alb} \cdot c_{Hg}$ ein Niederschlag, der nach Zusatz von CN^- (in Form von *KCN*) wieder in Lösung geht, weil die *CN*-Ionen die *Hg*-Ionen durch Bildung von kaum dissoziiertem $Hg(CN)_2$ abfangen. Also auch hier eine reversible Reaktion. —

Die Narkose als Indicium der Permeabilität.

Die Summe der Untersuchungen über das Wesen der Narkose habe ich hier zunächst als Beweise dafür verwendet, dass auch bei den nervösen Elementen ein Zusammenhang zwischen Permeabilität und Lipoidlöslichkeit besteht. Aber es geht ja aus den Versuchen unmittelbar hervor, dass die Narkotisierbarkeit eigentlich ganz allgemein die Permeabilität für den narkotisierenden, das heisst für den lipoidlöslichen Stoff beweisst; denn narkotisierbar sind ja nicht bloss nervöse Elemente, sondern wohl allgemein alle lebenden Zellen. Wenn also einerseits gezeigt ist, dass die Narkotika lipoidlöslich sind, und andererseits für sehr viele Fälle bewiesen ist, dass die Lipoidlöslichkeit die Fähigkeit zum Eintritt in die Protoplasten erteilt, so ist mit jeder nachgewiesenen Narkose eigentlich auch das Vorhandensein einer lipoiden Plasmahaut wahrscheinlich gemacht.

Ich will aber doch hervorheben, dass auch für noch weitere Zellen oder Zellsysteme der spezielle Beweis der Permeabilität für die lipoidlöslichen Substanzen erbracht worden ist, nämlich erstens für die Epithelien der Darmschleimhaut und zweitens für die äussere Haut. Auf diese zwei Fälle werde ich aber erst später (Kap. 11) zu sprechen kommen.

So stellt also die von Overton entdeckte Abhängigkeit der osmotischen Eigenschaften der Zellen von der Existenz einer lipoiden Plasmahaut eines der allgemeinsten Gesetze der Physiologie dar, welches für die höchsten wie für die niedersten Lebensformen gilt, und welches

vielleicht von einigen niedersten Wesen, von einigen Bakterien, die im Gegensatz zu vielen anderen Bakterien weder plasmolysierbar, noch gegen plötzliche Wechsel der osmotischen Drucke ihres Mediums empfindlich sind[1]), auch nur scheinbar durchbrochen wird.

Siebentes Kapitel.

Die Kolloide.

Gegenwärtig steht das gesamte Bereich der physikalisch-chemischen Forschung etwa im selben Masse unter dem Zeichen der Kolloide, wie die Physik unter dem Zeichen der Elektronen steht. Man könnte von der heutigen Mode reden, bei der Erledigung aller möglichen Aufgaben die Kolloidfragen mitzudiskutieren, wenn nicht dem Worte Mode der üble Sinn des gedankenlosen und vor allem des nicht notwendigen, nicht von selbst gegebenen Schematismus anhaftete. Aber in Wirklichkeit repräsentiert das Kolloidproblem ein wahres Kristallisationszentrum, an welches weithin verstreute und ungeordnete Tatsachen zwangsmässig und endgültig anschiessen, gerade so, wie sich die bis dahin ziemlich gesondert existierenden Erscheinungen der Elektrizitätsleitung in Metallen, Gasen und Flüssigkeiten, der Wärmeleitung, der Emission und Absorption des Lichtes nun mit der Selbstverständlichkeit der naturgesetzlichen Prozesse um die Physik der Elektronen gruppieren. Im Speziellen erfährt die Biologie ungemein wertvolle Anregungen, sobald sie viele ihrer alten Fragen von dem neuen Standpunkt der Kolloidforschung aus betrachtet, und so ist jeder halbwegs mögliche Versuch nicht nur begreiflich, sondern geradezu geboten, bisher nicht vollständig begriffene Vorgänge in Kolloidvorgänge umzudeuten. Anlass genug bietet dazu die Materie des Biologen. Denn der Mikroskopiker wird täglich auf die Beschäftigung mit den Kolloiden hingewiesen, wenn er den Einfluss von Fixations-, Beiz- und auch Färbungsmitteln auf die Struktur des Protoplasmas studiert, deren Sichtbarkeit im wesentlichen auf der Sichtbarkeit von Kolloidniederschlägen beruht; der medizinische

[1]) A. Fischer, Vorlesungen über Bakterien. Jena 1903.

Chemiker operiert mit nichts häufiger als mit den kolloidalen Eiweisskörpern; wer sich mit Stoffwechselfragen abgibt, findet deren Rätsel zum guten Teil an die kolloidalen Fermente gebunden, und wer heute die Analyse irgend eines physiologischen Grundphänomens versucht, der wird bemerken, dass das Protoplasma nicht umsonst zum guten Teil aus Kolloiden besteht. Auch sei hervorgehoben, dass das Studium der Immunitätsreaktionen mit der Kenntnis der Kolloideigenschaften zu rechnen hat, da die Toxine, die Antitoxine, Alexine, Präzipitine, Agglutinine und Lysine zu den Kolloiden gehören. Dieser grossen Bedeutung gemäss sollen im folgenden zunächst die Grundzüge der Lehre von den Kolloiden gezeichnet werden, bevor auf spezielle Kolloidfragen der Physiologie eingegangen wird.

Graham[1]) stellte bekanntlich die Kristalloide und die Kolloide als „zwei verschiedene Welten der Materie" einander gegenüber. Wenn sich auch heute zahlreiche vermittelnde Übergänge zwischen diesen zwei Formen der Materie durch die Übereinstimmung in gewissen Eigentümlichkeiten nachweisen lassen, so nehmen die Kolloide doch vorläufig noch unter den verschiedensten Existenzbedingungen eine eigene Stellung ein. Unser Hauptinteresse beanspruchen die kolloidalen Lösungen, die Entmischungsvorgänge in den kolloidalen Lösungen und die Eigenschaften der Kolloide nach der Entmischung.

Die kolloidalen Lösungen oder Sole.

I. Kolloidale Lösungen: Beginnen wir mit dem Studium der kolloidalen Lösungen, der sogenannten „Sole", wie sie Graham kurz bezeichnet hat, so kann von vorn herein nur mit einer gewissen Reserve von ihnen gesprochen werden; denn viele bezeichnen diese Lösungen als „Pseudolösungen", welche in Wirklichkeit heterogene Gemenge von Lösungsmittel und feinen suspendierten Partikeln, Emulsionen oder Suspensionen, sind. Der Streit, ob echte Lösung oder Pseudolösung, ist bisher noch nicht geschlichtet, und die folgenden Betrachtungen werden zeigen, dass es fraglich ist, ob überhaupt eine bestimmte Entscheidung getroffen werden kann.

Osmotische Eigenschaften der kolloidalen Lösungen.

Unter einer echten (flüssigen) Lösung versteht man eine homogene Flüssigkeit, die sich aus mehreren Stoffen zusammensetzt, welche in verschiedenen gegenseitigen Mengenverhältnissen darin enthalten sind. Homogen erscheint solch ein Gemisch deshalb, weil der eine Stoff, der gelöste, so fein zwischen dem anderen, dem Lösungsmittel, verteilt ist, dass es mit den gewöhnlichen optischen Mitteln nicht gelingt, eine Inhomogenität zu entdecken. Der Beweis für die über-

[1]) Philos. Transact. **151**, 183 (1861) und Liebigs Ann. **121**, 68 (1861).

aus feine, ja häufig sogar molekulare Verteilung lässt sich durch die Messungen des osmotischen Druckes, der Siedepunktserhöhung, der Gefrierpunktserniedrigung erbringen, welche jede echte Lösung charakterisieren. Indessen diese Messungen ergeben, dass sehr mannigfache Abstufungen in dem Grade der Aufteilung vorkommen können. Wenn man 1 Mol Traubenzucker in 22·4 Litern Wasser auflöst, so beträgt der osmotische Druck der Lösung bei 0° 1 Atmosphäre, gerade so wie der Gasdruck von 1 Mol Sauerstoff, das wir uns aus freien Molekülen bestehend denken, auf das gleiche Volumen verteilt, bei der gleichen Temperatur 1 Atmosphäre beträgt; ebenso findet man einen Druck von 1 Atmosphäre, wenn man 1 Mol Essigsäure in 22·4 Litern Äther auflöst. Löst man aber das Mol Essigsäure in 22·4 Litern Wasser, so ist der Druck grösser, so dass man eine noch feinere als molekulare Verteilung anzunehmen genötigt ist, welche in diesem Fall auf die elektrolytische Dissoziation zurückgeführt werden kann. Löst man endlich dieselbe Menge Essigsäure in demselben Volumen Benzol, so ist der Druck nur halb so gross, als man ihn erwarten konnte, was auf eine gröbere Aufteilung, auf eine Assoziation der Moleküle zu Komplexen $(CH_3COOH)_2$ schliessen lässt. Aus den osmotischen Drucken berechnet, schwankt also das Molekulargewicht der Essigsäure je nach dem Lösungsmittel etwa zwischen $^1/_2\,CH_3COOH = 30$ und $2\,CH_3{\cdot}COOH = 120$. Ganz entsprechend ist das Molekulargewicht des Tannins in Eisessig normal, also 322, in Wasser schwankt es zwischen 2643 und 3700 (Paternò)[1]). Die wässerige Tanninlösung gilt aber als kolloidale. Denn sie teilt mit den Solen unter anderem die Eigenschaft, dass ihr die Hauptcharakteristika der echten Lösung, Ausübung von osmotischem Druck, Erzeugung von Gefrierpunkts- und Dampfdruckserniedrigung, fast ganz fehlen: bei kolloidalen Lösungen erfordert also die Trennung von Lösungsmittel und gelöstem Stoff so gut wie gar keinen Arbeitsaufwand. Das beruht aber nach dem Vorausgegangenen offenbar auf nichts weiter als darauf, dass in der Tanninlösung oder, sagen wir gleich allgemeiner, in der kolloidalen Lösung, der gelöste Stoff sich in ziemlich grober Verteilung befindet, so dass auch grossen Prozentgehalten nur geringe osmotische Konzentrationen entsprechen. Damit steht in guter Übereinstimmung, dass, wovon noch ausführlich die Rede sein wird, die kolloidalen Lösungen sich an der Grenze oder sogar jenseits der Grenze der Homogenität befinden.

Die gelösten Kolloidpartikel verdanken ihre Massigkeit zum Teil wohl,

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **4**, 457 (1889).

ähnlich wie bei der Essigsäure und dem Tannin, der Assoziation mehrerer Moleküle; so wäre es zu verstehen, dass chemisch sehr einfach gebaute Stoffe, wie Eisenhydroxid, Aluminiumhydroxid, Kieselsäure, Arsensulfid, Antimonsulfid kolloidal gelöst sind. Es wird allerdings auch die Meinung vertreten[1]), dass der kolloidale Zustand dieser Stoffe durchaus an die Anwesenheit gewisser nicht entfernbarer „Verunreinigungen" gebunden ist, welche den reinen kolloidalen Lösungen von ihrer Herstellung her anhaften, wie etwa kleine Mengen Säure oder Lauge den Lösungen der Kieselsäure und des Eisenhydroxyds, woraus zu schliessen sei, dass es sich nicht bloss um die Aggregation gleichartiger Moleküle zur Kolloidpartikel handelt, sondern um die chemische Verbindung verschiedener Stoffe zu kompliziert gebauten grossen Molekülen. In anderen Fällen kann allerdings über die Differenziertheit in der chemischen Zusammensetzung der Kolloidteile von vorn herein gar kein Zweifel bestehen; so ergibt sich ja aus der grossen Zahl der Spaltungsprodukte ohne weiteres, dass das Eiweissmolekül eine bedeutende Grösse haben muss. Man kann also allgemein die Eigentümlichkeit der kolloidalen Lösungen, der Trennung von Lösungsmittel und gelöstem Stoff nur einen geringfügigen Widerstand entgegenzusetzen, auf die Grösse der einzelnen gelösten Teile beziehen. Dann kann man natürlich auch umgekehrt, mit Hilfe einer der bekannten Methoden, aus dem Aufwand an Konzentrationsarbeit einen Rückschluss auf die relative Teilchengrösse zu machen versuchen. Die folgende Tabelle[2]) enthält einige aus Gefrierpunktserniedrigungen berechnete Molekulargewichte:

Maltodextrin	965
Gummi	1800
Glykogen	1625
Wolframsäure	1750
Eisenoxydhydrat	6000
Eieralbumin	14000
Stärke	25000

Gegen diese Bestimmungen sind nun allerdings Bedenken laut geworden. Es wurde schon gesagt, dass den gelösten Kolloiden „Verunreinigungen anhaften, die sehr häufig durch keine indifferenten Mittel vollständig zu entfernen sind, ohne dass das Kolloid seinen Zustand aufgibt. Auf diese Verunreinigungen werden von vielen die

[1]) Jordis, Berichte d. physik.-mediz. Soc. Erlangen **36**, 47 (1904). — Zeitschr. f. Elektrochemie **10**, 509 (1904) und **11**, 285 (1905).

[2]) Nach Nernst, Theoret. Chemie.

geringfügigen Gefrierpunktserniedrigungen zurückgeführt, welche selbst starke Kolloidlösungen nur zeigen, und den Kolloiden selbst wird das Vermögen, osmotischen Druck zu entwickeln, völlig abgesprochen, umso mehr, da ein strenger Parallelismus zwischen Kolloidkonzentration und Gefrierpunktserniedrigung bisher niemals beobachtet werden konnte[1]).

Ich halte diese Art der Argumentierung nicht für ganz richtig; sind die Verunreinigungen wirklich nicht zu entfernen, so sind sie „konstitutiv", mag es sich nun um echte chemische Verbindungen zwischen ihnen und dem Hauptkolloidkomplex oder um „Adsorptionsverbindungen" handeln, und darum kann man nicht die Entwicklung von osmotischem Druck durch die kolloidalen Lösungen ganz und gar auf Rechnung der „Verunreinigungen" setzen. In den meisten der bisherigen Versuche sind freilich die Reinigungsverfahren schwerlich von genügender Gründlichkeit gewesen[2]); jedenfalls zeigen neuere Versuche, dass sich manche Kolloide tatsächlich weiter reinigen lassen, als man bisher meinte, nämlich so weit, dass ihre Lösungen schliesslich keine nachweisbare Spur von osmotischem Druck mehr entwickeln. So stellte Gatin-Gružewska[3]) vor kurzem ein Glykogenpräparat her, das, zu verschiedenprozentigen Lösungen gelöst, gar keine Erniedrigung des Gefrierpunktes mehr verursachte. Und Reid[4]) vermochte durch ausgiebige Waschungen mit Ammoniumsulfatlösungen verschiedene Eiweisspräparate zu gewinnen, deren verschiedenprozentige Lösungen in einem Endosmometer, welches mit einer Membran aus Formolgelatine verschlossen und mit einem Quecksilbermanometer armiert war, keine Spur von osmotischem Druck entwickelten.

Kolloidale Lösungen ohne osmotischen Druck.

Es gibt also ohne Zweifel Kolloide, an deren Lösungen die Hauptkennzeichen der Lösungen nicht nachweisbar sind. Damit ist aber selbstverständlich noch keineswegs bewiesen, dass sämtlichen Kolloiden die Merkmale echter Löslichkeit fehlen; es erscheint, so unlogisch es klingen mag, nicht einmal für die Lösungen von Glykogen und von Eiweiss als ausgemacht, dass sie nur Pseudolösungen sind, die strenge von den echten Lösungen man scheiden muss. Silberchlorid gilt ja auch dem Analytiker als völlig unlöslich, wo der Elektrochemiker mit feineren Messmethoden die minimale Löslichkeit nach-

[1]) Siehe z. B. Starling, Journ. of Physiol. **19**, 322 (1806).

[2]) Siehe z. B. die Angaben von Macallum [Proceed. of the Royal Soc. Ser. B. **76**, 217 (1905)] über die grosse Schwierigkeit, aus Eiweiss alle Chloride zu entfernen. Ferner: Whitney u. Blake, Journ. of the Amer. Chem. Soc. **26**, 1339.

[3]) Pflügers Arch. **103**, 282 (1904).

[4]) Journ. of Physiol. **31**, 438 (1904).

weist (S. 144); Phenylmethylketoxim mit seiner winzigen Dissoziationskonstante von $37 \cdot 10^{-8}$ [1]) kann ebenso gut als Nonelektrolyt gelten wie als Elektrolyt, und Eiweiss muss, wenn es sich löst, bei der Kompliziertheit seines molekularen Aufbaues Lösungen bilden, die an die wirklich unechten Lösungen angrenzen, und eine verfeinerte Technik kann vielleicht die Kennzeichen echter Löslichkeit auffinden.

Osmotischer Druck bei der kritischen Temperatur.

Aber sehen wir auch davon ab, so müssen wir doch der sehr eigentümlichen und durchaus unaufgeklärten Beobachtung von Konowalow [2]) gedenken, dass bei Mischungen von gewissen Flüssigkeiten, die sich in begrenztem Masse gegenseitig lösen können, wie z. B. Isopentan und Dichloressigsäure, in der Gegend der kritischen Temperatur die Dampfspannung in weitgehendem Masse fast unabhängig von der Zusammensetzung des Gemisches ist. Wenn also der Dampfdruck der kolloidalen Lösungen sich so gut wie unabhängig von der Kolloidkonzentration erweist, so ist damit noch nicht der Beweis für den Suspensionscharakter dieser Gemische erbracht, sondern man kann ebenso gut sagen: die kolloidalen Lösungen verhalten sich wie echte Lösungen im kritischen Gebiet, in welchem auch von einem osmotischen Druck der gelösten Substanz nicht sicher geredet werden kann.

Schliesslich scheint es mir aber auch deshalb nicht angezeigt, die kolloidalen Lösungen den echten als eine fest umschriebene Gruppe gegenüberzustellen, weil bestimmt Brücken von einem Gebiet ins andere hinüberführen. Wir haben schon vorher gesehen, dass offenbar mit der Vergrösserung der Partikel in einer Lösung diese allmählich die Kennzeichen der kolloidalen Lösung gewinnt: dazu kommt, dass schon Hämoglobinlösungen wirklichen osmotischen Druck ausüben [3]), und eigentlich ist es nur eine Forderung der Logik, dass zwischen den gelösten Teilchen molekularer Dimension und den suspendierten Partikeln keine breite Kluft besteht, sondern dass von jenen zu diesen alle Übergänge führen können. Darauf deutet denn auch in der Tat eine grosse Zahl weiterer Fakta hin.

Optische Eigenschaften der kolloidalen Lösungen.

Sicher ist man darüber, dass man von Suspension reden kann, wenn man die suspendierten Teilchen sieht. Auch wenn man das Mikroskop zu Hilfe nehmen muss, um sie zu erkennen, wird man noch von Suspension zu reden geneigt sein. Eine Lösung von Quecksilber- oder Arsensulfid kann zunächst homogen erscheinen; aber unter dem Mikroskop sieht man Partikel in Brownscher Bewegung, eventuell frei-

[1]) Trübsbach, Zeitschr. f. physik. Chemie **16**, 708 (1895).
[2]) Drud. Ann. **10**, 360 (1903) u. **12**, 1160 (1903).
[3]) Reid, Journ. of physiology **33**, 12 (1905).

lich erst bei Anwendung von Immersionssystemen, die noch Teilchen von 0·14 μ sichtbar machen. Nun lässt sich aber mit dem Ultramikroskop die Auflösung in diskrete Teile noch sehr viel weiter treiben, Siedentopf und Zsigmondy[1]) haben gezeigt, dass man mit ihm eventuell noch kolloidale Goldteilchen mit einem Durchmesser von 4 $\mu\mu$ (1 μ = 1000 $\mu\mu$) sehen kann; damit ist man den molekularen Dimensionen ziemlich nahe gerückt, da der Durchmesser mittlerer Moleküle zu 0·6 $\mu\mu$ (Wasserstoff 0·1 $\mu\mu$, Alkohol 0·5 $\mu\mu$, Chloroform 0·8 $\mu\mu$) angesetzt wird. Sind nun Lösungen, in denen Teilchen von 4 $\mu\mu$ Durchmesser schwimmen, echte Lösungen oder Pseudolösungen? Die Frage ist nicht leicht zu beantworten; aber selbst wenn man sich für die Pseudolösungen entscheidet, so ist darauf zu erwidern, dass das Ultramikroskop bereits kolloidale Lösungen kennen gelehrt hat, in denen keine Spur von Inhomogenität mehr zu sehen ist. So lassen sich manche kolloidale Lösungen von Gold nach Zsigmondy[2]), manche kolloidale Lösungen der Hydroxyde von Eisen, Zirkon, Thor, Cer und Molybdänblau nach Biltz[3]) auch bei intensivster Beleuchtung durch das Ultramikroskop nicht mehr in diskrete Partikel auflösen. Auch Eiweiss-, Glykogen- und Gelatinelösungen enthalten neben ultramikroskopischen Teilchen („Submikronen“ von Zsigmondy) noch „Amikronen“, deren Anwesenheit sich nur durch eine schwache diffuse Opaleszenz verrät[4]). Schliesslich lässt sich das Gold sogar so weit aufteilen, dass auch noch die Opaleszenz in seinen kolloidalen Lösungen verschwindet, dass die Lösungen also, wie die echten Lösungen, völlig „optisch leer“ werden. Die Teilchengrösse liegt dann nachweislich bei etwa 1 $\mu\mu$ oder darunter[5]). Wir konstatieren auf diese Weise sämtliche Übergänge zwischen den deutlich inhomogenen bis zu den homogenen Gemischen.

Ultramikroskopische Beobachtungen.

[1]) Drud. Ann. **10**, 1 (1903). Ferner: Zsigmondy, Zur Erkenntnis der Kolloide. Jena 1905.

[2]) Zur Erkenntnis der Kolloide S. 97.

[3]) Chemiker-Zeitung **29**, 326 (1905) u. Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1095 (1904).

[4]) Siehe: Michaelis, Virchows Arch. **179**, 195 (1905), Gatin-Gružewska u. Biltz, Pflügers Arch. **105**, 115 (1904); Raehlmann, Münch. med. Wochenschr. **48**, 2089 (1903) u. Berl. klin. Wochenschr. 1904, 186; Much, Römer u. Siebert, Zeitschr. f. diät. u. physik. Therapie **8**, 19 u. 94 (1904). — Billitzers Angaben [Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 324 (1903) u. **51**, 136 (1905)] sind hiernach unrichtig, dass die von ihm sogenannten „echten“ Kolloide, d. h. im wesentlichen die durch Elektrolyte leicht fällbaren (siehe später), wie z. B. die kolloidalen Metalle, Metallhydroxyde, Metallsulfide, allgemein aus gröberen Teilchen bestehen, als die „unechten“, d. h. durch Elektrolyte schwer fällbaren, wie Gelatine, Eiweiss, Glykogen, Tannin, Molybdänsäure. Weiteres hierüber später.

[5]) Zsigmondy, Zeitschr. f. Elektrochemie 1906, 631.

Tyndall Phänomen.

Es gibt noch ein anderes optisches Mittel, um feine Inhomogenitäten zu erkennen. Fällt nämlich Licht auf eine Suspension, so opalesziert diese, und das ausgestrahlte „Seitenlicht" erweist sich als teilweise polarisiertes Licht. Die Polarisation rührt offenbar von der Reflexion an den suspendierten Teilchen her. Man bezeichnet diese Erscheinung als Tyndallphänomen. Die meisten kolloidalen Lösungen zeigen nun die Opaleszenz ebenfalls[1]), man kann sie deshalb als inhomogene Gemenge, als Suspensionen auffassen. Nach theoretischen Erörterungen, die von Lord Rayleigh und von J. J. Thomson angestellt sind, muss bei Partikeln von nichtleitenden Substanzen das Polarisationsmaximum bei diffusser Beleuchtung senkrecht, bei metallischen Partikeln in einem Winkel von 120° zur Richtung des einfallenden Strahles liegen; auch das trifft für die kolloidalen Lösungen zu, da nach den Messungen von Ehrenhaft[2]) an Lösungen von Kieselsäure oder Arsensulfid das Maximum der Polarisation bei 90°, an Lösungen von Gold, Silber, Kupfer und Platin ungefähr bei 120° gelegen ist. Auch die intensive Färbung, welche viele kolloidale Lösungen, resp. feinste Suspensionen zeigen, die rote, violette oder blaue Farbe der Goldlösungen, die braune der Platin- oder Iridiumlösungen, die rotbraune bis olivgrüne der Silberlösungen lässt sich auf die Diskontinuitäten zurückführen, wenn auch zu sagen ist, dass die Farbe teilweise bedingt ist durch das spezielle Absorptionsvermögen der Metalle und ihren speziellen Brechungsexponenten; jedenfalls ist sie aber auch teilweise, unabhängig von der chemischen Natur, von der Grössenordnung der Teilchen bestimmt, welche, wenn sie kleiner sind als Lichtwellen, das kurzwellige blaue und violette Licht besser reflektieren, als das langwellige rote[3]). Daher ja nach Clausius die blaue Farbe des Himmelslichts, das sich durch seine partielle Polarisation als reflektiertes Licht dokumentiert, und daher die Farbe reinen Wassers (Tyndall). Ehrenhaft berechnete aus den optischen Messungen die Teilchengrösse für sein kolloidales Gold zu 49—52 $\mu\mu$, für das Silber zu 38 $\mu\mu$, für das Platin zu 48 $\mu\mu$[4]).

Wenn danach das Tyndallphänomen die kolloidalen Lösungen als heterogene Gemenge zu charakterisieren scheint, so ist auch hier wiederum hervorzuheben, dass in optischer Hinsicht feste Grenzen

---

[1]) Picton u. Linder, Journ. of the Chem. Soc. **61**, 148 (1892).

[2]) Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. Mathem.-naturw. Klasse **112**, 181 (1903).

[3]) Stöckel u. Vanino, Zeitschr. f. physik. Chemie **30**, 98 (1899).

[4]) Siehe die von Zsigmondy (Zur Erkenntnis der Kolloide 1905, S. 111 fg.) gegen die Berechnung erhobenen Einwände.

zwischen homogenen und inhomogenen Lösungen nicht zu legen sind. Denn manche Goldlösungen, saure kolloidale Kieselsäurelösung ebenso wie alkalische Kongorotlösung zeigen kein Tyndallphänomen, und auf der anderen Seite sind gewisse zweifellos echte Lösungen auch bei vorsichtigster Elimination trübender Verunreinigungen nicht optisch-leer zu bekommen, sondern zeigen Seitenlicht. So machten Lobry de Bruyn und Wolff[1]) darauf aufmerksam, dass Lösungen von Harnstoff, Acetamid, Methyl- und Äthylalkohol zwar optisch leer sind, dass dagegen die Lösungen des höhermolekularen Rohrzuckers und der Raffinose das Tyndallphänomen hervorrufen. Eine Scheidung zwischen kristalloiden und kolloidalen Lösungen ist also auch hier nicht zu ziehen[2]).

Filtration kolloidaler Lösungen.

Nach all dem kann es nicht Wunder nehmen, wenn auch sonst noch Übergänge zu finden sind. Grobe Partikel lassen sich natürlich durch jedes Filter von der suspendierenden Flüssigkeit trennen. Für die feinen Körnchen der Kolloide gibt es wieder alle Abstufungen der Filtrierbarkeit (Picton und Linder). Hämoglobin z. B. wird durch porösen Ton zurückgehalten, kolloidale Kieselsäure geht hindurch, und kolloidales Platin, das durch Zerstäubung der Platinkathode im elektrischen Lichtbogen gewonnen ist, lässt sich durch feines Filtrierpapier filtrieren [Bredig[3])]. Wir werden allerdings später sehen, dass die Filtrierbarkeit von noch weiteren Bedingungen abhängt, als bloss von der Teilchengrösse.

Diffusibilität derKolloide.

Echte gelöste Stoffe diffundieren; denn osmotische Druckdifferenzen gleichen sich ja nach van 't Hoff und Nernst ebenso aus wie Druckdifferenzen in Gasen. Seit Graham wird jedoch die Unfähigkeit der Kolloide, zu diffundieren, dem Diffusionsvermögen der Kristalloide gegenübergestellt. Aber eigentlich ist man schon lange der Meinung, dass viele Kolloide, selbst Eiweiss, diffundieren, wenn auch ausserordentlich langsam. Also ein prinzipieller Unterschied zwischen Grahams „beiden Welten der Materie" existiert wohl auch in diesem Punkte nicht; am klarsten geht das vielleicht aus dem Verhalten der verschiedenen von Picton und Linder hergestellten Arsensulfidlösungen[4]) hervor. Denn erstens kann man Lösungen herstellen, in denen die As_2S_3-Teilchen unter dem Mikroskop sichtbar sind, zweitens Lösungen, bei denen das nicht mehr möglich ist, die aber noch keine Diffusion erkennen lassen, drittens Lösungen mit diffusiblem, aber noch

[1]) Rec. trav. chim. des Pays-Bas **23**, 155 (1904).

[2]) Siehe ferner: Barus u. Schneider, Zeitschr. f. physik. Chemie **8**, 278 (1891).

[3]) Anorg. Fermente. Leipzig 1901, 24.

[4]) Journ. of the Chem. Soc. **67**, 63 (1895).

vom Filter zurückgehaltenen As_2S_3 und viertens endlich Lösungen mit diffusiblem und auch das Filter passierenden Sulfid, deren Inhomogenität sich bloss noch im Tyndallphänomen äussert. Also alle Abstufungen der Grössenordnung der Teilchen sind hier bei einem und demselben Stoff darstellbar.

Nun kann man freilich den meisten Beobachtungen über freie Diffusion entgegenhalten, dass die Diffusionsbewegung mehr oder minder eine nur vorgetäuschte sein kann, und dass das eigentliche Movens accidentelle Strömungen in der Flüssigkeit sind, welche durch Konzentrationsänderung etwa infolge von Verdunstung oder durch kleine Temperaturunterschiede bedingt sind, und gerade die minimale Diffusion der Kolloide könnte man auf derartige Nebenumstände zurückzuführen geneigt sein. Im Hinblick darauf ist es von Wichtigkeit, dass Zsigmondy[1]) die Unabhängigkeit der überaus lebhaften translatorischen (nicht Brownschen) Bewegung der Goldultramikronen von örtlichen Bestrahlungswechseln sicher feststellte und auf diese Weise eben in der Existenz der den Ultramikronen zukommenden unausgesetzten Bewegungen geradezu die Notwendigkeit einer Diffusion auch bei den Kolloiden nachwies.

Membrandiffusion der Kolloide.

Auch bei derjenigen Form der Diffusion, welche für die Biologie von besonderem Interesse ist, nämlich bei der Membrandiffusion, zeigt es sich, wie auch schon Graham angab, dass im allgemeinen Kristalloide und Kolloide einander gegenüberstehen: Kristalloide diffundieren durch Membranen, Kolloide nicht, und da die Membranen eigentlich immer aus kolloidem Material bestehen, so wird die Differenz gewöhnlich durch den Satz ausgedrückt: Kristalloide können zwar Kolloide durchdringen, Kolloide können es aber nicht. Die genaue Untersuchung hat freilich auch hier wieder gelehrt, dass von einer der „beiden Welten" Brücken in die andere führen; so zeigte Spiro[2]), dass Eieralbumin und Hämoglobin Leimschichten zu durchwandern vermögen, und Danwe[3]), dass Pepsin tief in Würfel koagulierten Eiweisses eindringt.

Viskosität kolloidaler Lösungen.

Mit dem Diffusionsvermögen gelöster Substanzen in nahem Zusammenhang steht die innere Reibung oder Viskosität ihrer Lösungen; begreiflicherweise. Denn wenn die Diffusibilität von der Verschieblichkeit der gelösten Teilchen abhängig gedacht wird, so muss auch die Verschieblichkeit verschiedener Lösungspartien, deren Ausdruck eben die

[1]) Zur Erkenntnis der Kolloide 1905, 106.

[2]) Hofmeisters Beitr. 5, 276 (1904).

[3]) Hofmeisters Beitr. 6, 426 (1905). Auch Reichel u. Spiro, ebendort 6, 68 (1904).

innere Reibung oder Zähigkeit der Lösung ist, von der Diffusibilität abhängen. In der Tat findet man denn auch in gewissem Grade einen Zusammenhang zwischen den Reibungs- und den Diffusionskonstanten (siehe Kap. 11); entsprechend der äusserst geringfügigen, wenn nicht gar fehlenden Diffusionsgeschwindigkeit der Kolloide ist deshalb auch eine ganz bedeutende innere Reibung bei ihren Lösungen zu erwarten. Diese Voraussetzung findet tatsächlich ihren Ausdruck, wenn man etwa die Reibungskonstanten der 1%igen Lösungen von Kochsalz, Rohrzucker und Gelatine bei 25° miteinander vergleicht, welche sich wie 1·016:1·0245:1·29 verhalten. Aber nicht alle kolloidalen Lösungen zeichnen sich trotz der gleichen so gut wie fehlenden Diffusibilität durch besonders grosse Zähigkeit aus; im Gegenteil ein Teil von ihnen besitzt keine grössere innere Reibung als reines Wasser. Damit scheint zum ersten Male die bisher gefundene Regel durchbrochen, dass sich die Eigenschaften der flüssigen Gemische nicht bloss kontinuierlich, sondern auch einsinnig von den echten Lösungen über die kolloidalen zu den typischen Suspensionen verändern. Wir stossen hier zum ersten Male auf die Existenz zweier verschiedener Kolloidsorten, und wir werden, trotz bestehender Übergänge, fortan von den zwei verschiedenen Typen von Kolloiden reden.

Zum ersten Male machte Friedländer[1]) auf diese Erscheinungen aufmerksam; er fand, dass eine kolloidale Silberlösung dieselbe innere Reibung besitzt wie Wasser, und dass eine Suspension, die durch Eintropfen von 10 ccm einer 1%igen alkoholischen Kolophoniumlösung in 150 ccm Wasser entsteht, dieselbe Reibung hat, wie wenn die 10 ccm Alkohol ohne Kolophonium in dem gleichen Quantum Wasser gelöst werden. Diese kolloidalen Lösungen unterscheiden sich also durch ihre innere Reibung aufs deutlichste von den Gelatinelösungen, Eiweisslösungen und ähnlichen. Friedländer zeigte aber auch weiter, dass zwischen den beiden Typen Übergänge zu finden sind. Wenn man Kolophonium, Alkohol und Wasser in anderen Mengenverhältnissen mischt, wenn man, statt eine kleine Quantität einer schwachen alkoholischen Kolophoniumlösung in viel Wasser zu bringen, zu einer starken Lösung Wasser allmählich zusetzt, so entsteht auch eine Opaleszenz, indessen ist diesmal die Viskosität erhöht. Friedländer stellt sich vor, dass im ersten Fall die suspendierten Partikel scharf von der umgebenden Flüssigkeit abgegrenzt sind, während im zweiten Fall ein kontinuierlicher Übergang der einen Phase in die andere erfolgt. Im zweiten

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **38**, 385 (1901).

Fall bestände also eine enge Beziehung zwischen Kolloid und Lösungsmittel, welche im ersten fehlt. Im zweiten Fall hätten wir es mit einem System zu tun, welches den echten Lösungen ungemein nahe steht, welches sich etwa wie ein Flüssigkeitsgemisch in der Gegend der kritischen Temperatur der Entmischung verhält, — denn auch in ihm beobachtet man Opaleszenz und vermehrte innere Reibung, und dort wie hier vermehrt und vermindert sich die Opaleszenz in reversibler Weise mit Veränderungen der Temperatur, — während im ersten Fall, wo Temperaturerhöhung zu einer irreversiblen Fällung führt, die Kolophoniumpartikeln in der umgebenden Flüssigkeit so gut wie unlöslich, d. h. nach Friedländers Deutung scharf von ihr abgesetzt zu denken sind. So würde, im Prinzip wenigstens, also doch ein Strich gezogen zwischen Lösung und Suspension; Lösung wäre nicht bloss ein gewisser, eventuell molekularer Grad der Aufteilung der gelösten Substanz im Lösungsmittel, sondern dazu tritt wohl noch eine engere Beziehung der Teilchen zum Lösungsmittel, wie sie die Hydrattheorie der Lösungen aus vielen Gründen fordert (siehe auch S. 239 u. 241)[1]). Natürlich braucht die Grenze zwischen Lösung und Suspension keine scharfe zu sein, das Mass der „Affinität" zum Lösungsmittel kann stark variieren; aber praktisch scheint die Trennung berechtigt zu sein, da sich, wie wir noch sehen werden, abgesehen von den Reibungseigenschaften, starke Differenzen auch in bezug auf die wichtige Fällbarkeit durch Elektrolyte, auf die Reversibilität der Fällungen, auf die chemische Zusammensetzung des Gefällten konstatieren lassen. Was gerade den letzten Punkt anlangt, so findet man, als Ausdruck der engeren Beziehungen zum Lösungsmittel, in den Fällungen derjenigen Kolloide, deren Lösungen vermehrte innere Reibung zeigen, das Lösungsmittel selbst wirklich vor; ich werde deshalb für diese Kolloide die Bezeichnung von Perrin[2]) hydrophile Kolloide akzeptieren und ihnen die Suspensionskolloide gegenüberstellen.

Hydrophile und Suspensionskolloide.

Die eben getroffene Einteilung der Kolloide bewährt sofort ihren Sinn, wenn wir nun zunächst die eigentümlichen Oberflächenerscheinungen an kolloidalen Lösungen betrachten. Die Lösungen von verschiedenen echten Eiweisskörpern, von Albumosen, von Peptonen, von Saponin, von Seifen und von Dextrin, also, wie es scheint, nur die Lösungen

Oberflächenerscheinungen.

[1]) Zsigmondy spricht auf S. 143 seines Buches: „Zur Erkenntnis der Kolloide", von der Möglichkeit „idealer kolloidaler Lösungen, in welchem mit der Homogenität einer kristalloiden Lösung die wesentlichsten Merkmale einer typischen, kolloidalen Lösung vereinigt wären".

[2]) Journ. de Chimie Physique 3, 50 (1905).

hydrophiler Kolloide bilden nämlich von selbst an ihrer Oberfläche überaus dünne, mehr oder weniger feste Häutchen[1]). Es handelt sich bei deren Entstehung hauptsächlich um zweierlei. Erstens ist von Gibbs[2]) und von J. J. Thomson[3]) auf thermodynamischem Wege gezeigt worden, dass, wenn ein gelöster Stoff die Oberflächenspannung seines Lösungsmittels vermindert, seine Konzentration in der Oberfläche zunehmen, dass, wenn er sie vergrössert, seine Konzentration dort abnehmen muss; experimentell ist der Satz dann durch Zawidzki[4]) für Lösungen von Saponin, Salzsäure, Alkohol, Essigsäure und Isobuttersäure bewiesen worden. Entsprechend ist auch die Ansammlung von Kolloiden in der Oberfläche ihrer Lösung auf Verminderung der Oberflächenspannung zurückzuführen[5]); dadurch ist u. a. erklärlich, dass von mehreren gleichzeitig gelösten Kolloiden, welche die Oberflächenspannung der reinen Lösung in verschiedenem Masse herabsetzen, immer vorzugsweise eins sich in der Oberflächenschicht ansammelt (Ramsden)[6]). Diese Ansammlung allein bedingt nun aber noch nicht das Entstehen einer festen Haut; bei einer Lösung von Alkohol in Wasser etwa kann von einer festen Oberflächenmembran aus Alkohol ja gar nicht die Rede sein. Vielmehr kommt bei den Kolloidhäutchen offenbar noch ein zweiter Prozess in Frage, der in ihrer Verfestigung besteht. Metcalf[7]) leitet auch diesen Vorgang aus einem thermodynamischen Satz von Gibbs ab; wenn nämlich durch eine Reaktion in einer Lösung ein Stoff entstehen kann, welcher deren Oberflächenspannung herabsetzt, so ist der Eintritt dieser Reaktion in der Oberfläche begünstigt, und das Reaktionsprodukt muss sich in der Oberfläche ansammeln; das Produkt kann natürlich eine unlösliche feste Substanz sein. Es wäre also zur Erklärung der Häutchenbildung eine Fällungsreaktion in der kolloidalen Lösung anzunehmen, bei der die Umwandlungstendenz der reagierenden Substanz durch die Differenz zweier Oberflächenspannungen zu bemessen ist; zu erklären wäre noch, warum solche Reaktionen besonders leicht an den hydrophilen Kolloiden vor sich gehen.

---

[1]) Die umfangreiche Literatur siehe bei: Metcalf, Zeitschr. f. physik. Chemie **52**, 1 (1905).

[2]) Thermodyn. Studien, Leipzig 1892, 258.

[3]) Applications of dynamics to physics and chemistry 191. 251.

[4]) Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 77 (1900) u. **42**, 612 (1903). Ferner: Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **15**, 703 (1894) u. **32**, 175 (1900); Benson, Journ. of physical Chem. **7**, 532 (1903).

[5]) Siehe dazu: Zawidzki, Zeitschr. f. physik. Chemie **42**, 615 (1903).

[6]) Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 342 (1904).

[7]) Zeitschr. f. physik. Chemie **52**, 1 (1905).

Diese Kolloidhäutchen beanspruchen nun aus mehr als einem Grunde das Interesse des Biologen. Ramsden[1]) zeigte nämlich, dass feste, beim Eiweiss sogar irreversible Membranen sich nicht bloss an der Grenze von Lösung und Luft, sondern ebenso gut an der Grenze von Lösung und einer anderen Flüssigkeit, wie Chloroform, Äther, Schwefelkohlenstoff und Amylalkohol bilden; ähnliche Membranen, deren Entstehung also durch den Verbrauch von Oberflächenenergie charakterisiert ist, sind seit langem als „Haptogenmembranen" bekannt, welche als Kaseïnhäutchen die Fetttröpfchen der Milch, als Seifenhäutchen die Fetttröpfchen einer künstlichen Emulsion mit Alkali umhüllen. Es ist auch möglich, dass die von selbst erfolgende Bildung einer semipermeablen Membran um einen Protoplasmatropfen, wie sie früher (S. 54) beschrieben wurde, als Bildung einer Haptogenmembran aufzufassen ist; es würde dann vollkommen verständlich sein, dass die abgetrennten Protoplasmaklümpchen eines Plasmodiums oder eines Protozoons mit dem Protoplasma der eigenen Spezies direkt verschmelzen, während sie sich bei Einverleibung in das Protoplasma einer anderen Spezies gegen dieses wie gegen eine andersartige Flüssigkeit durch eine Oberflächenhaut abgrenzen[2]). Auch die schlechte Filtrierbarkeit von Lösungen hydrophiler Kolloide (siehe S. 205) kann nach Ramsdens Ansicht zum Teil mit der Bildung irreversibler, fester Häutchen an der Grenze von Lösung und Filtersubstanz zusammenhängen[3]); ebenso ist die gewöhnliche Sperrung der Passage von gelöstem Kolloid durch Kolloid (siehe S. 206) wohl mit durch solche Oberflächenerscheinungen bedingt. Ich komme später auf diese Beziehungen der Kolloide zueinander noch einmal bei der Niederschlagsbildung zu sprechen.

Elektrische Eigenschaften der kolloidalen Lösungen

Es bleibt nun noch eine Eigenschaft der kolloidalen Lösungen zu erörtern, welche für eine Theorie der Kolloiderscheinungen ziemlich die grösste Bedeutung hat, nämlich das Verhalten gegenüber dem elektrischen Strom. Wenn wir diese Eigenschaft an bekannte Vorgänge anknüpfen wollen, so können wir die kolloidalen Lösungen wieder ebenso gut mit den Suspensionen wie mit den echten Lösungen

---

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 343 (1904). Siehe auch: Archiv f. Physiologie 1894, 517.

[2]) Pfeffer, Pflanzenphysiologie **1**, 93 (1897). Ferner: Penard, Arch. des sciences phys. et nat. **7**, 434 (1899).

[3]) Suspensionskolloide sind ebenfalls durch manche Filter (kolloidales Gold durch Pukallsche Tonfilter nach Bredig) nur unter grossen Verlusten zu filtrieren. Die Ursache liegt hier wahrscheinlich in der einfachen Oberflächenadsorption (ohne Häutchenbildung), durch welche die Poren allmählich verstopft werden.

von Elektrolyten vergleichen; denn sowohl suspendierte Teilchen als auch Elektrolyte werden in einem Potentialgefälle in Bewegung gesetzt.

Die von Reuss entdeckte und von G. Wiedemann[1]) und Quincke[2]) genauer untersuchte Erscheinung der Kataphorese oder Elektroendosmose besteht bekanntlich zunächst darin, dass Wasser oder auch eine andere Flüssigkeit durch eine Kapillare oder ein Diaphragma irgend einer Substanz zu strömen beginnt, sobald in der Flüssigkeit ein starkes Potentialgefälle erzeugt wird; die Richtung und die Geschwindigkeit der Bewegung hängen von der Art der Flüssigkeit und von der Art der festen Wandsubstanz ab. Quincke wies dann weiter darauf hin, dass, wenn man die Wandsubstanz als feines Pulver in der Flüssigkeit suspendiert, nun die Substanz durch den elektrischen Strom in entgegengesetzter Richtung durch die Flüssigkeit getrieben wird, als vorher die Flüssigkeit entlang der Wandsubstanz. Diese zweite Art der Kataphorese interessiert uns hier; denn die suspendierten Partikel entsprechen den Kolloidteilchen, und wie jene, so wandern auch diese im Potentialgefälle, und zwar ebenfalls, je nach der Kolloidart, bald in der Richtung des positiven, bald in der des negativen Stromes.

Kataphorese und Elektrolyse.

Fragt man nach einer Erklärung dieser Kataphorese, so lässt sich eine bestimmte Antwort nicht geben; wahrscheinlich hängt die Ladung der Teilchen von einer ganzen Reihe von Umständen ab. Am nächsten liegt natürlich der Versuch, die Erscheinungen der kataphoretischen Stromleitung auf die bekannte elektrolytische Leitung zurückzuführen, d. h. die Suspensionen und Kolloide als Elektrolyte aufzufassen. Haben wir es etwa mit einem Kolloid zu tun, das im Potentialgefälle zur Anode wandert, so enthält seine Lösung keine freie negative Elektrizität, sondern sie ist elektrisch neutral; neben den anodischen Teilchen, deren kataphoretische Wanderung man sehen kann, müssen also offenbar noch positive Teilchen existieren, die man nicht sehen kann. Es verhält sich also eine kolloidale Lösung wie eine Elektrolytlösung, deren eine Ionenart ungemein gross ist, so gross, dass sie eventuell für das Auge sichtbar ist, während die andere Ionenart die gewöhnlichen Dimensionen hat.

Kolloidladung und chemische Beschaffenheit.

Zu dieser Auffassung stimmt eine Reihe von Tatsachen sehr gut. Linder und Picton[3]), die ersten Beobachter der Kolloidkataphorese, machten darauf aufmerksam, dass die Richtung der Kataphorese oft mit der chemischen Natur des Kolloids zusammenhängt. So wandern

[1]) Pogg. Ann. **87**, 321 (1852).
[2]) Pogg. Ann. **113**, 513 (1861).
[3]) Journ. of the chem. Soc. **67**, 63 (1895).

z. B. zur Kathode alle kolloidalen Metallhydroxyde, wie die Hydroxyde von Eisen, Silber, Zirkon, Thor, Cer, Aluminium und Chrom[1]), offenbar, weil die in „Lösung" gebrachten Partikel wie Laugenmoleküle Hydroxylionen abdissoziieren, wobei grosse, positiv geladene Komplexe als kathodische Kolloidteilchen übrig bleiben; aus dem gleichen Grunde bilden auch die basischen Farbstoffe, wie Methylviolett, Magdalarot und Hofmanns Violett kathodische Kolloide. Andererseits wandern Kieselsäure, Zinnsäure, Tannin, die Sulfosäure Anilinblau ebenso wie ihr wohl hydrolytisch gespaltenes Salz und andere sulfosaure Farbstoffe zur Anode; der Grund für die Negativität wäre hier darin zu suchen, dass diese Kolloide als Säuren Wasserstoffionen abdissoziieren. Auch die Ladung der richtigen Suspensionen, wie die Ladung von Glas oder von Schwefel gegen Wasser, scheint mindestens zum Teil von der chemischen Natur der Suspension bedingt zu sein: so beruht die Negativität von Glas gegen Wasser wahrscheinlich auf dem Abdissoziieren von Natriumionen, die von Schwefel auf der Bildung von Spuren von Schwefelsäure (Emich), deren Wasserstoffionen in Lösung gehen[2]). Übrigens sind weitaus die meisten der bekannten Kolloide negativ; so wandern Stärke, Karamel, Schellack, Lecithin, alle Metallsulfide, Molybdänblau, Vanadinpentoxyd sämtlich zur Anode. Aus der chemischen Natur ist hier allerdings der Sinn der Ladung nicht immer sicher herzuleiten, sondern noch andere Gründe sind dafür mit verantwortlich zu machen, welche sich aus den späteren Erörterungen ergeben werden.

Die Kolloidteilchen als Elektroden.

Auch die kolloidalen Metalle, die sogenannten „Metallsole", wandern gewöhnlich zur Anode[3]); im Hinblick auf die Tatsache, dass die Metalle sonst typische Kationenbildner sind, erscheint gerade das zunächst direkt paradox. Aber speziell dieses Verhalten lässt sich auf Grund der Annahme einer Dissoziation bei den Kolloiden sehr gut erklären. Billitzer[4]) zeigte nämlich, dass die Ladung der kolloidalen Metalle durchaus keine konstante ist, sondern dass sie durch Zusätze zum Lösungsmittel Wasser in weiten Grenzen variiert werden kann; kolloidales Platin, welches gewöhnlich negative Ladung führt, kann z. B. durch steigenden Zusatz von Formaldehyd, Kaliumbromat oder Wasserstoffperoxyd, also durch Oxydationsmittel, erst entladen und weiterhin umgeladen werden, so dass es nun zur Kathode wandert; genau so verhalten sich feine Platin-

---

[1]) Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1095 (1904). Siehe auch: Coehn, Zeitschr. f. Elektrochemie **4**, 261 (1898).

[2]) Knoblauch, Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 225 (1901).

[3]) Bredig, Anorgan. Fermente, S. 22.

[4]) Drud. Ann. **11**, 902 u. 937 (1903).

drähte, welche, an Quarzfäden aufgehängt, in die verschiedenen Lösungen versenkt werden, und das legt schon den Gedanken nahe, dass sich Ladungssinn und Ladungsgrösse der kolloidalen Platinteilchen nach der Grösse ihres Oxydations- oder Reduktionspotentiales richten. Und in der Tat zeigt es sich, dass, wenn man eine Platinelektrode nacheinander in zwei verschieden konzentrierte Lösungen eines der genannten Oxydationsmittel taucht, von denen die eine die kolloidalen Platinteilchen negativiert, die andere sie positiviert, ebenso auch die Elektrode in der einen Flüssigkeit negative, in der anderen positive Ladung annimmt. Die kolloidalen Platinteilchen verhalten sich also genau so wie Elektroden, und da man deren Ladung auf das Abdissoziieren von Ionen zurückführt (siehe S. 138), so ist man berechtigt, dieselbe Annahme für die Metallkolloide zu machen. Kolloidales Platin, welches nach Bredig[1]) durch Zerstäubung der Platinkathode in dem unter Wasser gebildeten Lichtbogen gewonnen ist, verhält sich also deshalb anodisch, weil es wie eine Wasserstoffelektrode (siehe S. 142) positive Wasserstoffionen abdissoziiert, selbst also negative Ladung erhält.

Es könnte nun vielleicht als ein Widerspruch erscheinen, dass vorher die Kolloide mit Elektrolyten in Parallele gestellt wurden, deren eines Ion besonders grosse Dimensionen hat, während jetzt mit einem Male Elektroden zum Vergleich dienen. Aber wahrscheinlich sind die Dissoziationen von Elektrolyten und von Elektroden in der Tat nicht wesensverschieden; man braucht sich nur vorzustellen, dass sich an der Oberfläche zwischen Elektroden und Flüssigkeit nicht, wie Helmholtz annahm, eine sogenannte „elektrische Doppelschicht“ befindet, das heisst zwei Lagen entgegengesetzter elektrischer Ladungen von gleicher Grösse, von denen die eine in der Elektrode, die andere in der angrenzenden Flüssigkeitsschicht gelegen ist, sondern dass aus der in der Flüssigkeit gelegenen Ladungsschicht einzelne Ionen abdissoziieren und sich frei in der Flüssigkeit bewegen (Billitzer)[2]). Fraglich bleibt dann nur, ob in den kolloidalen Lösungen nach Art der Lösungen schwacher Elektrolyte neben den dissoziierten Teilen auch undissoziierte vorkommen, oder ob die Dissoziation, etwa für ein kolloidales Metall M, nach folgendem Schema verläuft:

$$x M_{n+,n-} = [(x-f)\ M_{(n-f)+,n-}]_{f-} + f M_{+},$$

wobei xM ein aus x Atomen M bestehendes Metallteilchen bedeutet,

---

[1]) Zeitschr. f. angew. Chemie 1898, 951 u. Zeitschr. f. Elektrochemie 4, 514 u. 547 (1898).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie 45, 314 (1903).

welches vor dem Abdissoziieren von f einwertig und positiv geladenen Atomen n positive und n negative Ladungen trägt; hiernach würden also grosse Komplexe resultieren, welche aus assoziierten geladenen und ungeladenen Elementarteilchen bestehen. Letztere Annahme dürfte wenigstens für die kolloidalen Metalle die richtige sein.

Verschiedenheit der Ladungsgrösse.

Die Ladungsgrösse kann bei den verschiedenen Kolloiden natürlich sehr variieren, und wir werden später Mittel kennen lernen, diese Grösse zu bestimmen (siehe S. 224 ff.). Hier sei nur erwähnt, dass schon die Beobachtung der Geschwindigkeit der Kataphorese gewisse Anhaltspunkte für die Beurteilung der Ladungsgrösse gewähren kann. Jedenfalls ist es den verschiedenen Beobachtern aufgefallen, dass die kataphoretischen Bewegungen bei reinen Eiweisslösungen, bei den Lösungen von Stärke, Gelatine, Agar-Agar, Kieselsäure vergleichsweise unbeträchtlich und schwer zu beobachten sind. Es sind also die hydrophilen Kolloide wohl im Verhältnis zu den Suspensionskolloiden nur schwach geladen, und wir werden weiterhin sehen, dass diese Ladungen auch höchst variabel und wahrscheinlich von sekundärem Charakter sind. Hierzu stimmt gut, dass nach Friedländer[1]) auch die kritischen Trübungen (siehe S. 202 u. 208) keinerlei Ladung führen. —

Es wurde nun vorher schon betont, dass es fraglich erscheint, ob die Existenz der Ladungen bei den Kolloiden einheitlich erklärt werden kann. Das Zustandekommen wurde ja bisher durch eine Art elektrolytischer Dissoziation erklärt. Aber es kommt jedenfalls noch eine weitere Erklärungsmöglichkeit in Betracht, welche mindestens da ihre Vorzüge hat, wo der Sinn der Ladung sich aus der chemischen Natur des Kolloids nicht ableiten lässt, welche aber auch viele Erscheinungen bei der Kolloidfällung verständlich macht.

Ladung und Adsorption.

Nernst[2]) wies zuerst darauf hin, dass für die Verteilung eines Elektrolyten auf zwei Lösungsmittel es ebenso sehr auf den Teilungskoeffizienten der undissoziierten Moleküle, wie auf den der Ionen ankommt, und dass aus einer Verschiedenheit der Koeffizienten von Kation und Anion eine elektromotorische Kraft resultieren muss, welche an der Grenze der beiden Lösungsmittel ihren Sitz hat. Sehen wir nun das Kolloid in einer wässerigen kolloidalen Lösung als ein festes oder flüssiges, äusserst fein im Wasser verteiltes zweites Lösungsmittel an, so ist es begreiflich, dass bei Anwesenheit von Elektrolyt im Wasser eine Kolloidladung auftreten kann. Vorbedingung scheint also ein Elektrolytzusatz zu sein.

---

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie 38, 434 (1901).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie 9, 139 (1892).

Aber wir haben ja früher (siehe S. 200) gesehen, dass den meisten Kolloiden von ihrer Herstellung her Elektrolyte als „Verunreinigungen“ anhaften, welche entweder nicht ausgewaschen werden können oder nicht ausgewaschen werden dürfen, wenn nicht der kolloidale Lösungszustand aufgehoben werden soll. Die Vorbedingung wäre also vielfach von vorn herein erfüllt, und es wäre nur noch zu beweisen, dass die Ladung bei diesen oder jenen Kolloiden faktisch auf der verschiedenen Ionenverteilung beruht.

Der Beweis wäre möglich, ist aber vorderhand noch nicht geführt. Wenn man nämlich irgend einen fein verteilten, suspendierbaren Stoff, etwa Tierkohle, oder ein ausgefälltes Kolloid, etwa Aluminiumhydroxyd, oder Seide, mit einer Lösung in Berührung bringt, so wird häufig der gelöste Stoff „adsorbiert“, und zwar je nach seiner Konzentration in wechselnden Mengen. Die Kurve, welche das Verhältnis der adsorbierten zu den nicht adsorbierten Mengen darstellt, bildet, wenn auf der Abszisse die nicht adsorbierten, auf der Ordinate die adsorbierten Mengen angegeben werden, stets eine gegen die Abszisse konkave Linie (siehe Fig. 24, S. 233); die Adsorptionsfähigkeit der adsorbierenden Substanz ist also zu Anfang am grössten und nimmt mit dem Fortschreiten der Adsorption mehr und mehr ab[1]). Der Gesamtverlauf lässt sich durch eine Formel ausdrücken:

$$\frac{c_1^{\,x}}{c_2} = k,$$

in der c_1 für die Konzentrationen der adsorbierten, c_2 für die Konzentrationen der nicht adsorbierten Substanzen gilt, x einen Koeffizienten bedeutet, der grösser als 1 und bei verschiedenen Systemen verschieden gross ist, und k den Verteilungskoeffizienten oder besser Adsorptionskoeffizienten bedeutet.

Diese Formel kann im wesentlichen auf zweierlei Weise gedeutet werden. Erstens kann man annehmen, dass die Adsorption auf der Bildung einer festen Lösung beruht, dass also eigentlich keine Adsorption, sondern vielmehr eine Absorption vorliegt; die Formel würde dann aussagen, dass der Stoff, der sich auf das flüssige und auf das feste Lösungsmittel verteilt, in den beiden Lösungsmitteln ein verschiedenes

---

[1]) Siehe: Ostwald, Grundriss d. allgem. Chemie 1899, 338. Bodländer, Neues Jahrb. f. Mineralogie 12, Beilage 52. van Bemmelen, Landwirtschaftl. Versuchsstationen **35**, 69 (1888). Biltz, Nachr. d. K. Ges. d. Wiss. zu Göttingen. Mathem.-phys. Kl. 1904, Heft 1. Emslander u. Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **49**, 317 (1904).

Molekulargewicht hat, dass sein Molekulargewicht in der festen Lösung x-mal kleiner ist, als in der flüssigen; man hätte also eine Spaltbarkeit der in flüssiger Lösung befindlichen Moleküle in kleinere Bruchstücke anzunehmen, ähnlich wie es früher für den Wasserstoff angenommen wurde, welcher sich in Palladium oder Platin auflöst (S. 168). Die zweite Möglichkeit, die genannte Formel zu deuten, besteht in der Auffassung der Adsorption als einer Ansammlung der in flüssiger Lösung befindlichen Substanz in der Oberfläche des adsorbierenden festen Stoffes, bedingt dadurch, dass die gelöste Substanz die Oberflächenspannung zwischen Flüssigkeit und festem Stoff herabsetzt; die Formel, resp. das zu jeder Konzentration der gelösten Substanz gehörige Verteilungsgleichgewicht wäre alsdann der Ausdruck der beiden einander entgegengerichteten Tendenzen der Substanz, einerseits sich in der Oberfläche zu konzentrieren, andererseits in Lösung zu bleiben. Zwischen diesen zwei Erklärungsmöglichkeiten hat man nun zu wählen. In den meisten Fällen wird man die Adsorption wohl nach der zweiten Theorie als eine Oberflächenerscheinung auffassen, weil die weitgehende Aufspaltung der Moleküle des adsorbierten Stoffes in einfachere Bestandteile, welche die erste Theorie voraussetzt, häufig mit der chemischen Natur des Stoffes unvereinbar ist, besonders dann, wenn der Wert des Adsorptionskoeffizienten die Annahme einer Aufteilung in eine grössere Zahl von Spaltprodukten verlangt. Ich komme auf diese Verhältnisse später noch einmal zurück (S. 232ff.).

Nun kann, wie gesagt wurde, auch die Ladung der Kolloide auf den bevorzugten Übergang eines der geladenen Bestandteile eines Elektrolyten, welcher einer kolloidalen Lösung anhaftet, bezogen werden, und man wird nach dem Vorangegangenen diesen Übertritt entweder auf die grössere Löslichkeit der einen Ionensorte oder aber auf die stärkere Adsorption in bezug auf die Kolloidteilchen zurückführen können. Eine Entscheidung über diese zwei Möglichkeiten ist vorderhand nicht möglich, da ausreichende quantitative Messungen noch nicht vorliegen. Vorläufig weiss man nur so viel, dass die Bevorzugung bestimmter Ionen durch Suspensionen wirklich vorkommt. So entnimmt nach van Bemmelen[1]) das rote Hydrogel von MnO_2 aus einer wässerigen neutralen Lösung von K_2SO_4 vorzugsweise K^+ und OH^-, es restiert also eine schwefelsaure Lösung; die durch die gleiche MnO_2-Menge adsorbierte Menge von K^+ und OH^- steigt dabei mit steigender K_2SO_4-Konzentration und sinkt bei Anwesenheit von H_2SO_4. Alu-

[1]) Zeitschr. f. anorg. Chemie 23, 321 (1900).

minium- und Eisenhydroxyd bevorzugen umgekehrt gerade die Säureadsorption, sie entreissen z. B. einer Ammoniumsulfatlösung Schwefelsäure, und es restiert eine ammoniakhaltige Flüssigkeit.

Falls nun Adsorptionserscheinungen in der Tat als Ursachen der Kolloidladung in Frage kommen, so muss man aber auch im Auge behalten, dass dann die Ladung eines Kolloids zu gleicher Zeit sowohl von seiner chemischen Natur und damit von seiner Dissoziierbarkeit, als auch von seiner Adsorptionsfähigkeit abhängen kann. Damit ist aber dann auch gesagt, dass die elektrischen Eigenschaften sehr komplizierte Erscheinungen sind, deren genauere Analyse, wie sich weiterhin ergeben wird, ein dringendes Bedürfnis ist. Vielleicht genügen nicht einmal die aufgezählten Faktoren zu ihrer Erklärung. Ein von Coehn[1]) entdecktes Gesetz lautet nämlich: Stoffe mit höherer Dielektrizitätskonstante laden sich positiv gegen Stoffe mit niedrigerer Dielektrizitätskonstante. Daher bewegen sich z. B. Schwefel- und Graphitpulver, in Wasser suspendiert, zur Anode, in Terpentinöl dagegen zur Kathode, und es mag zum Teil damit zusammenhängen, dass, wie gesagt (S. 212), die meisten Suspensionen in Wasser sich negativ verhalten, weil Wasser eine sehr hohe Dielektrizitätskonstante besitzt. Da es aber auch positive Kolloide gibt, so ist damit auch schon bewiesen, dass das Coehnsche Gesetz nicht allein die Ladungen bestimmen kann.

Ladung und Dielektrizitätskonstante.

II. Entmischungsvorgänge in den kolloidalen Lösungen: Dem zwiespältigen Charakter der kolloidalen Lösungen, in welchem sich die Eigenschaften der homogenen und der heterogenen Gemenge, wie wir sahen, fest miteinander verweben, entspricht die Art, wie in ihnen unter verschiedenen Bedingungen die Trennung von Kolloid und Lösungsmittel erfolgt. Insbesondere erhalten die Entmischungen, welche durch den Zusatz chemischer Substanzen zu den kolloidalen Lösungen eingeleitet werden, ein höchst eigenartiges Gepräge, weil sie zum grossen Teil weder mit den chemischen Reaktionen, welche man meist nur in den wirklich homogenen Systemen, im Gasraum oder in der echten Lösung, zu beobachten gewohnt ist, noch auch mit den physikalischen Trennungen durch Änderung der Lösungsbedingungen ganz in Parallele gestellt werden können, sondern Besonderheiten zeigen, die einzig und allein auf der Grenzstellung der kolloidalen Lösungen zwischen den homogenen und den heterogenen flüssigen Gemengen beruhen. Diese chemischen Entmischungen sind auch für die Physiologie die interessantesten; sie sollen deshalb zuerst besprochen werden.

Entmischungsvorgänge in kolloidalen Lösungen.

Entmischung durch Zusatz dritter Substanzen

[1]) Wied. Ann. **64**, 217 (1898).

Die Mittel, mit welchem die chemische Entmischung herbeigeführt werden kann, sind in zwei grosse Gruppen einzuteilen, in die Elektrolyte und in die Nonelektrolyte. Ebenso lassen sich, je nach dem Verhalten gegenüber diesen Mitteln, auch die Kolloide in zwei grosse Gruppen sondern; die einen sind gegen alle starken Elektrolyte empfindlich, sie werden schon durch kleine Mengen derselben aus ihren Lösungen ausgefällt; die anderen sind wenigstens gegenüber manchen starken Elektrolyten nicht empfindlicher als gegen Nichtleiter. Die erste Gruppe ist mit der früher (siehe S. 208) gesonderten Gruppe der Suspensionskolloide, die andere mit der der hydrophilen Kolloide identisch, und in dieser Stellung gegenüber den Mitteln der Entmischung liegt noch einmal die Rechtfertigung für die gewählten Bezeichnungen. Denn die Lösungen der hydrophilen Kolloide schliessen sich darin den echten wässerigen Lösungen an, dass auch diese durch Elektrolyte und Nonelektrolyte, wenngleich in anderer äusserer Form, entmischt werden können, während die Suspensionskolloide darin den typischen Suspensionen gleichen, dass bei diesen die Trennung vom Lösungsmittel ganz vorzugsweise durch Elektrolyte herbeigeführt wird[1]). Bodländer[2]) wies z. B. nach, dass Aufschlämmungen von Kaolin und anderen Stoffen durch die Elektrolyte sedimentiert werden, durch die Nonelektrolyte nicht, und Spring[3]) führt die Deltabildung bei Flüssen zum Teil auf die Vermischung des schlammigen Süsswassers an der Strommündung mit den Salzen des Meerwassers zurück.

Elektrolytfällung der Suspensionskolloide.

A. Die Elektrolytfällung der Suspensionskolloide. Untersuchen wir zunächst die Elektrolytfällung der Suspensionskolloide genauer! Sie zeigt sich von einer grossen Zahl von Umständen abhängig:

Einfluss von Konzentration und Dissoziationsgrad.

1. ist die Ausfällung an eine bestimmte minimale Konzentration des Elektrolyten gebunden.

2. ist die Stärke des Elektrolyten massgebend. Aus den Tabellen von Picton und Linder[4]) entnehme ich, dass, wenn eine bestimmte Lösung von kolloidalem As_2S_3 durch 1 Mol $AlCl_3$ ausgeflockt wird, dann die entsprechenden Molenmengen für Säuren die folgenden sind:

HCl	954 Mol	$^1/_2 H_2SO_4$	1500 Mol
HBr	909 „	$^1/_2 (COOH)_2$	3960 „

[1]) Barus, Beibl. zu d. Ann. d. Physik **3**, 468 (1878). American. Journ. of Science **37**, 122 (1889).

[2]) Nachr. d. K. Ges. d. Wiss. zu Göttingen 1893, 267.

[3]) Naturwissenschaftl. Rundschau 1887 u. 1896.

[4]) Journ. of the chem. Soc. **67**, 63 (1895).

HJ	933 Mol	$^1/_3 H_3PO_4$	13290 Mol
HNO_3	933 „		

Je geringfügiger also die Dissoziation [H_2SO_4, $(COOH)_2$, H_3PO_4], umso grösser die zur Fällung notwendige Zahl von Molen[1]).

Noch überzeugender wirken die folgenden Zahlen von Hardy[2]), denen die Werte für die spezifische Leitfähigkeit der ausfällenden Lösungen beigefügt sind. Diese Werte sind untereinander fast identisch, und man kann, trotz der Verschiedenheit der Anionen, wegen der vorwiegenden Grösse der Wanderungsgeschwindigkeit der H-Ionen, welche wesentlich die Leitfähigkeitswerte bestimmen, annehmen, dass gleich viele Ionen in den koagulierenden Lösungen enthalten sind bei grösster Verschiedenheit der molekularen Konzentrationen.

Eine bestimmte Mastixlösung wurde nach Hardy ausgeflockt durch:

0·73530 Mol	CH_3COOH	Spez. Leitf. bei 18°:	$12{\cdot}6 \cdot 10^{-13}$
0·00909 „	$^1/_2(COOH)_2$		14·4
0·00435 „	$^1/_2 H_2SO_4$		13·2
0·00385 „	HCl		14·5
0·00385 „	HNO_3		14·3

Einfluss der Wanderungsgeschwindigkeit.

3. kommt es auf die Wanderungsgeschwindigkeit der Ionen an (Spring). Vergleicht man z. B. die Fällungskraft der Chloride einwertiger Kationen, deren Dissoziationsgrad bei gleicher Konzentration ungefähr gleich gross ist, so zeigt sich die Beziehung zur Wanderungsgeschwindigkeit aufs deutlichste.

Eine Lösung von As_2S_3 wird nach Freundlich[3]) ausgefällt durch:

0·0429 Mol	HCl	Wanderungsgeschw.	u_H	= 318·00
0·0691 „	KCl		u_K	= 64·67
0·0712 „	$NaCl$		u_{Na}	= 43·55
0·0815 „	$LiCl$		u_{Li}	= 33·44
0·042 „	$^1/_2 H_2SO_4$		u_H	= 318·00
0·0915 „	$^1/_2 K_2SO_4$		u_K	= 64·67
0·0998 „	$^1/_2 Li_2SO_4$		u_{Li}	= 33·44

Der Einfluss der Anionengeschwindigkeit äussert sich z. B. darin, dass kolloidales Eisenhydroxyd schon in Lösungen von 0·001 Mol

---

[1]) Die auffallend geringfügige Wirksamkeit des Quecksilberchlorids auf Mastix im Vergleich zu anderen Schwermetallsalzen [Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie 48, 406 (1904) und Neisser u. Friedemann, Münch. mediz. Wochenschr. 1904] hängt sicherlich mit seiner schwachen Dissoziation zusammen.

[2]) Journ. of physiology 24, 301 (1899).

[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie 44, 135 (1903).

KOH ($v_{OH} = 174{\cdot}0$), aber erst durch 0·05 Mol $NaCl$ ($v_{Cl} = 65{\cdot}44$) ausgeflockt wird. So ist in diesen wie in vielen anderen Fällen die vielfache Verwendbarkeit der Säuren und Laugen als Fällungsmittel auf die grosse Beweglichkeit ihrer Wasserstoff- und Hydroxylionen zurückzuführen.

Einfluss der Wertigkeit.

4. wirken die Ionen nach Massgabe ihrer Wertigkeit, das heisst je nach der Grösse der elektrischen Ladung, die sie führen. Diese wichtige, von Schulze[1]) entdeckte Beziehung wird durch die folgenden Angaben von Freundlich[2]) illustriert, welche die Bedeutung der Kationenwertigkeit überaus klar zum Ausdruck bringen.

Eine Lösung von As_2S_3 wird ausgefällt durch:

71·2	Millimole	$NaCl$	0·964	Millimole	$BaCl_2$
67·0	„	KJ	0·956	„	$ZnCl_2$
61·1	„	NH_4NO_3	1·13	„	$ZnSO_4$
42·9	„	HCl	0·130	„	$AlCl_3$
42·0	„	$^1/_2 H_2SO_4$	0·137	„	$Al(NO_3)_3$
0·936	„	$BeCl_2$	0·133	„	$^1/_2 Ce_2(SO_4)_3$
1·13	„	$MgSO_4$	0·131	„	$Th(NO_3)_4$
0·945	„	$Ca(NO_3)_2$			

Es zeigt sich aufs deutlichste, dass die Salze mit gleichwertigem Kation ungefähr in äquivalenten Konzentrationen fällend wirken, die Salze mit einwertigem Kation am schwächsten, die mit drei- oder vierwertigem Kation am stärksten. Die Art des Anions und seine Wertigkeit scheint so gut wie irrelevant zu sein; indessen werden wir sogleich sehen, dass die Bedeutung des Anions nur in bestimmten Fällen in den Hintergrund tritt, während in anderen die Wertigkeitsregel von Schulze gerade nur an ihnen ihre Bestätigung findet.

Aus der Freundlichschen Tabelle ist auch ersichtlich, dass der Unterschied zwischen der fällenden Wirkung der zwei- und dreiwertigen Ionen lange nicht so gross ist, wie der zwischen ein- und zweiwertigen. Von Hardy und Whetham[3]) ist der Satz aufgestellt worden, dass, wenn man die Koagulationsfähigkeit eines Ions ausdrückt durch dasjenige Volumen der gerade koagulierenden Lösung, in welchem 1 g-Ion enthalten ist, und wenn man diese Koagulationsfähigkeit der ein-, zwei-

---

[1]) Journ. f. prakt. Chemie **25**, 431 (1882) und **27**, 320 (1884).

[2]) L. c. Siehe auch: Hardy, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 385 (1900). Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 406 (1904). Neisser u. Friedemann, Münch. mediz. Wochenschr. 1904. Nr. 19.

[3]) Journ. of physiology **24**, 301 (1899).

dreiwertigen Ionen mit C_a, C_b und C_c bezeichnet, dass dann die Beziehung gilt:

$$C_a : C_b : C_c = C_a^1 : C_a^2 : C_a^3.$$

Ich werde auf diesen Satz später bei der Erklärung der Fällungserscheinungen zurückkommen (siehe S. 226).

Einfluss des elektrolytischen Lösungsdruckes.

5. die Wertigkeitsregel lässt sich nicht aus allen Versuchsreihen so leicht ablesen, wie aus der soeben zitierten. Freundlich[1]) beobachtete besonders am Platinsol, Bechhold[2]) und Neisser und Friedemann[3]) an Mastixlösungen, dass unter den Salzen, welche nach der Wertigkeit ihrer Kationen in einer Gruppe miteinander vereinigt sind, die Schwermetallsalze weitaus am stärksten wirken; Silbernitrat fällt beispielsweise das kolloidale Platin zehnmal stärker als Kaliumchlorid, Kupfernitrat den Mastix zwanzigmal stärker, als Magnesiumnitrat. Bechhold und Neisser und Friedemann bringen diese Erscheinung in Zusammenhang mit den verschiedenen elektrolytischen Lösungsdrucken, welche Kationen oder Anionen von gleicher Wertigkeit besitzen, also mit den Werten für die Grösse der Tendenzen verschiedener Substanzen, in den Ionenzustand überzugehen, resp. in ihm zu verharren (siehe S. 138). So erklären sie es, dass z. B. das Fällungsvermögen der zweiwertigen Kationen in der Reihenfolge:

$$Hg > Pb > Cu > Cd > Ni > Co > Ba > Mg$$

abnimmt, da die elektrolytischen Lösungstensionen die Reihe:

$$Hg,\ Cu,\ Pb,\ Ni,\ Co,\ Cd,\ Mg,\ Ba$$

bilden (S. 140).

Einfluss des Vorzeichens der Kolloidladung.

6. die weittragendste Bedeutung für das Studium der Lebensphänomene hat die Regel von Hardy[4]) gewonnen, dass die anodischen Kolloide durch die Kationen, die kathodischen Kolloide durch die Anionen zur Fällung gebracht werden. Zur Illustrierung stelle ich die vorher schon gegebene Tabelle von Hardy über den Einfluss der Säuren auf den anodischen kolloidalen Mastix neben eine zweite Tabelle über den gleichen Einfluss auf das kathodische kolloidale Eisenhydroxyd:

---

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 152 (1903).
[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 406 (1904).
[3]) Münch. mediz. Wochenschr. 1904, Nr. 19.
[4]) Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 385 (1900).

Mastix (−) wird ausgeflockt durch:	Spez. Leitf. $(18^0) . 10^{13}$	$Fe(OH)_3$ (+) wird ausgeflockt durch:	Spez. Leitf. $(18^0) . 10^{13}$
0·73530 Mole CH_3COOH	12·6	0·5555 Mole HCl	1650
0·00909 „ $^1/_2(COOH)_2$	14·4	0·5 „ HNO_3	1589
0·00435 „ $^1/_2 H_2SO_4$	13·2	0·002 „ $^1/_2 H_2SO_4$	6·8
0·00385 „ HCl	14·5	0·002 „ $^1/_2(COOH)_2$	3·4
0·00385 „ HNO_3	14·3	0·00075 „ $^1/_3 C_6H_8O_7$ (Zitronensäure)	[0·7]

Also gerade diejenigen Säuren, welche wegen ihres reichlichen Abdissoziierens von H^+ auf das negative Mastix die stärkste Wirkung ausüben, nämlich Salz- und Salpetersäure, wirken auf das positive Eisenhydroxyd wegen der Einwertigkeit ihrer Anionen am wenigsten, während die schwächer dissoziierenden Säuren mit mehrwertigen Anionen hier bei weitem die Oberhand gewinnen[1]).

Hardys Regel macht es auch verständlich, dass die β-Strahlen des Radiums positive Kolloide, wie Magdalarot, Methylviolett und Eisenhydroxyd koagulieren, während sie negative Kolloide in Lösung lassen [Henri und Mayer[2])].

Kolloid-Kolloidfällungen.

Noch ein weiteres Faktum von erheblichem Interesse steht mit der Gegensätzlichkeit der Ladungen der aufeinander wirkenden Substanzen in Zusammenhang. Die Kolloide selbst können wir ja als Träger von Elektrizität mit den Ionen vergleichen (siehe S. 211), und dann erscheint das schon Linder und Picton[3]) bekannte und seitdem oft wieder beobachtete[4]) Phänomen, dass entgegengesetzt geladene Kolloide einander ausfällen können, nur als eine Erweiterung der Regel von Hardy. Die folgenden in der ersten Rubrik stehenden Kolloide zeigen anodische Konvektion und können die in der zweiten Rubrik verzeichneten Kolloide mit kathodischer Konvektion zur Ausflockung bringen:

− Platin	+ Eisenhydroxyd
Gold	Aluminiumhydroxyd
Selen	Chromhydroxyd
Kadmiumsulfid	Thoriumhydroxyd
Antimonsulfid	Zirkonhydroxyd

[1]) Analoge Untersuchungen siehe bei: Freundlich, l. c., Henri, Lalou, Mayer u. Stodel, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **55**, 1666 (1903).

[2]) Compt. rend. de la Soc. de Biol. **57**, 33 (1904).

[3]) Journ. of the chem. Soc. **71**, 572 (1897).

[4]) Siehe: Freundlich, l. c., Neisser u. Friedemann, Münch. mediz. Wochenschr. 1903, Nr. 11. Henri, Lalou, Mayer u. Stodel, l. c., Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1095 (1904).

— Arsensulfid	+ Cerihydroxyd
Kieselsäure	Magdalarot
Zinnsäure	Bismarckbraun
Vanadinpentoxyd	
Mastix	
Anilinblau	
Eosin	

Von Biltz[1]) ist diese gegenseitige Ausfällung der positiven und negativen Kolloide nicht als eine Erweiterung der Regel von Hardy aufgefasst worden; vielmehr lässt er umgekehrt die Hardysche Regel, wenigstens für einen grossen Teil ihres Anwendungsbereiches, in diesem Zusatz aufgehen. Er weist nämlich darauf hin, dass die Salze der Schwermetalle, deren Kolloidfällungsvermögen besonders beträchtlich ist, in ihren Lösungen hydrolysiert sind und daher stets kleine Mengen von kolloidalem Hydroxyd enthalten, welche sich auch durch die leichten, von Spring[2]) nachgewiesenen Trübungen der Lösungen verraten, und er ist deshalb der Meinung, dass nicht den Schwermetallionen das hohe Fällungsvermögen zuzuschreiben ist, sondern dass vielmehr vornehmlich die kolloidalen Hydroxyde dafür verantwortlich zu machen sind[3]); mit dieser Deutung sei gleichzeitig die Schulzesche Wertigkeitsregel auf ein allgemeineres Prinzip zurückgeführt, da es gerade die Salze mit den mehrwertigen Kationen sind, welche die kolloidalen Hydroxyde bilden. Dem ist indessen entgegenzuhalten, dass 1. nicht bloss die anodischen Kolloide der Wertigkeitsregel folgen, wie diese Deutung es verlangen würde, sondern auch die kathodischen Kolloide (siehe vorige Seite), dass 2. die Hydrolyse nicht die Rolle spielt, welche Biltz ihr zuschreibt, da sonst nicht Salze wie $BaCl_2$, dessen Lösung nach Spring optisch leer ist, ein ähnlich starkes Fällungsvermögen haben könnten, wie andere Salze mit mehrwertigen Kationen, wie etwa $BeCl_2$, welches nach Ley[4]) deutlich hydrolysiert ist, und dass 3. die Annahme, dass die Ionen selbst die Kolloide ausflocken, doch auf alle Fälle notwendig bleibt, weil auch die Salze mit einwertigen Ionen Fällungsmittel sind. Die allgemeinste Fassung der Hardyschen Regel bleibt also die, dass entgegengesetzt geladene Lösungsbestandteile einander ausfällen können.

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1113 (1904).

[2]) Bull. de l'Acad. roy. de Belg. 1900, 483.

[3]) Diese Meinung teilt Pauli, Hofmeisters Beitr. **7**, 531 (1906).

[4]) Zeitschr. f. physik. Chemie **30**, 206 (1899). Siehe auch: Bruner, Zeitschr. f. physik. Chemie **32**, 133 (1900).

Hiernach wäre dann zu erwarten, dass die als Fällungsmittel fungierenden Kolloide ebenfalls der Schulzeschen Wertigkeitsregel folgen, und in der Tat zeigte Billitzer[1]), dass von den anodischen Kolloiden Arsensulfid und Antimonsulfid, welche er verwendete, das letztere gegenüber dem kolloidalen Eisenhydroxyd das stärkere Fällungsvermögen entwickelte, weil es mehr negative Ladungen führte, als das erstere.

Einfluss der Geschwindigkeit des Elektrolytzusatzes.

7. haben Freundlich[2]) und nach ihm Höber und Gordon[3]) die merkwürdige Erscheinung beobachtet, dass die Geschwindigkeit des Elektrolytzusatzes von erheblichem Einfluss ist. Eine und dieselbe Elelektrolytmenge, der gleichen Menge kolloidaler Lösung (von Arsensulfid oder Gelatine) zugeführt, kann rasch zugesetzt totale Ausflockung bewirken, während sie bei sehr langsamem Zusatz das Kolloid mehr oder weniger in Lösung belässt. Das Analoge gilt für den Zusatz von Kolloiden zu Kolloiden, welcher von ganz verschiedener Wirksamkeit ist, je nachdem er auf einmal oder in einzelnen Fraktionen erfolgt. Es ist von besonderem Interesse, dass diese Verhältnisse gerade an biologisch wichtigen Kolloidpaaren, nämlich an Diphtherietoxin und -antitoxin, an Labferment und Kaseïn, und an Tetano- und Staphylolysin und suspendierten Blutkörperchen eruiert worden sind[4]).

Irreversibilität der Suspensionskolloidfällung.

Hiermit sind die wesentlichsten Bedingungen für die Ausfällung der Suspensionskolloide aufgezählt. Es ist nur noch hinzuzufügen, dass die Elektrolytfällungen der Suspensionskolloide irreversible Vorgänge sind. —

Erklärungen der Kolloid-elektrolytfällungen.

Fragt man nun nach einer Erklärung der bisher beschriebenen Fällungserscheinungen, so liegt ein Versuch von vornherein nahe, nämlich der, die Erscheinungen in Zusammenhang zu bringen mit den elektrischen Eigenschaften der Fällungsmittel und der Kolloide selbst, und das umso mehr, da Perrin[5]) noch darauf hingewiesen hat, dass gerade die ionisierenden Lösungsmittel Wasser, Glycerin, Methylalkohol, Äthylalkohol, Aceton, die Bildung kolloidaler Lösungen bedingen, welche als Hydrosole, als Glycerosole u. s. w. unterschieden werden können. Es wird sich freilich zeigen, dass eine befriedigende Erklärung vor-

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 140 (1905).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 143 (1903).

[3]) Hofmeisters Beiträge **5**, 432 (1904). Siehe auch: Spring, Bull. de l'Acad. Belg. 1900, 483.

[4]) Danysz, Annales de l'Institut Pasteur **16**, 331 (1902). v. Dungern, Deutsche mediz. Wochenschr. 1904, Nr. 8 u. 9. Sachs, Berliner klin. Wochenschr. 1904, Nr. 16, Zentralbl. f. Bakteriol. **37**, Heft 2 (1904), Pick u. Schwoner, Wiener klin. Wochenschr. 1904, Nr. 40.

[5]) Journal de chimie et physique **2**, 619 (1904) und **3**, 67 (1905).

läufig noch nicht gegeben werden kann, und ich würde auf eine Darstellung der Deutungsversuche überhaupt verzichten, wenn diese nicht zugleich Fragestellungen gewesen wären, die zur Auffindung weiterer interessanter Fakta geführt haben.

Die Kolloidfällung als Ionenreaktion.

Betrachten wir zunächst einmal im Anschluss an die frühere Beschreibung der elektrischen Eigenschaften der Sole (siehe S. 210 ff.) diese als Elektrolytlösungen von einer überaus geringfügigen molekularen Konzentration, womit der fast oder gänzlich fehlende osmotische Druck und die minimale Leitfähigkeit[1]) übereinstimmt, so erscheint es, wenn man die Fällungen durch geringe Mengen von Elektrolyt als Ionenreaktionen auffasst, vom reaktionskinetischen Standpunkt aus ganz wohl begreiflich, dass die Elektrolyte, wie wir es gefunden haben, nach Mass ihrer Konzentration, ihrer Dissoziation und der Wanderungsgeschwindigkeit ihrer Ionen fällend wirken. Es ist ferner eine allgemeine, wichtige und charakteristische Eigenschaft der kolloidalen Lösungen[2]), dass sie instabile Gebilde sind, welche stets im Laufe der Zeit Veränderungen erleiden, welche „altern", indem die kolloidale Substanz sich allmählich, in Wochen oder Monaten, vom Lösungsmittel trennt und sich in Flocken absetzt. Diese Erscheinung einer „Hysteresis" beruht wohl hauptsächlich auf der Anwesenheit äusserst geringer „verunreinigender" Beimengungen (siehe S. 200 ff.) von Elektrolyten, welche im Laufe langer Zeit dasselbe bewirken, was die absichtlich zugesetzten grösseren Elektrolytmengen in relativ kurzer Zeit, in Stunden oder Minuten, leisten. Das „Altern" ist also eigentlich nur eine protrahierte Ausfällung, eine wegen der Kleinheit der beteiligten aktiven Massen nur äusserst langsam verlaufende Fällungsreaktion, und wenn man, wie es vorher geschah, von einer bestimmten Fällungskonzentration eines Elektrolyten spricht, so bedeutet das demnach nichts anderes, als dass bei dieser Konzentration innerhalb einer gewissen Zeit, also etwa innerhalb 2 Stunden, das Kolloid gerade praktisch vom Lösungsmittel getrennt ist. Bei Berücksichtigung dieser Umstände erscheint es dann vollauf begreiflich, dass, wie angegeben wurde, Konzentration, Dissoziation und Wanderungsgeschwindigkeit des Elektrolyten den Fällungswert bestimmen.

Hysteresis.

Erklärung der Schulzeschen Regel.

Der von Schulze hervorgehobene Einfluss der Wertigkeit der fällenden Ionen auf die Fällungskraft lässt sich unter diesen Voraus-

[1]) Billitzer, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 129 (1905). Duclaux, Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **140**, 1468 (1905). Whitney u. Blake, Journ. Amer. Chem. Soc. **26**, 1339. Lottermoser, Zeitschr. f. Elektrochemie 1906, Nr. 33.

[2]) Siehe darüber: Bredig, Anorg. Fermente. Leipzig 1901, S. 17.

setzungen sogar quantitativ berechnen[1]), wenn man die Fällungen als Ionenreaktionen auffasst, welche wegen der ganz besonderen Kleinheit der aktiven Massen Zeit brauchen. Bezeichnet man nämlich mit c_1, c_2 und c_3 die Fällungskonzentrationen von Lösungen von ein-, zwei- und dreifach geladenen fällenden Ionen, und macht man die Annahme, dass gerade drei Ladungen nötig sind, um ein Kolloidteilchen zu fällen, so ist die Wahrscheinlichkeit für die Fällung eines Teilchens durch ein dreiwertiges Ion gleich Ac_3, wo A eine Konstante ist, für die Fällung durch die einwertigen Ionen, von denen immer drei zugleich auftreffen müssen, $(Ac_1)^3$, und für die Fällung durch zweiwertige, von denen schon zwei zuviel Ladung besitzen, ungefähr $(Ac_2)^{3/2}$. Da alle drei Lösungen nach Annahme das gleiche Ausflockungsvermögen haben, so muss:

$$(Ac_1)^3 = (Ac_2)^{3/2} = (Ac_3)^1 = B$$

sein, wo B ein echter Bruch ist, oder:

$$c_1 : c_2 : c_3 = \sqrt[3]{B} : \sqrt[3/2]{B} : B = B : B^2 : B^3.$$

Das ist aber der Ausdruck für dasselbe Gesetz, welches früher als empirische Regel für die Berechnung des Fällungswertes eines Ions aus seiner Wertigkeit angegeben wurde (S. 221). Wie gut Theorie und Beobachtung zusammenstimmen, beweist z. B., dass die Fällungskonzentrationen ein-, zwei- und dreiwertiger Chloride sich nach Schulze verhalten wie 1650 : 30 : 1, während sie sich nach der Berechnung verhalten sollten wie 1600 : 40 : 1 = 0·025 : 0·000625 : 0·0000156.

Erklärung der Hardy-schen Regel.

Auch die merkwürdige Regel von Hardy, dass die positiven Kolloide von den Anionen, die negativen von den Kationen gefällt werden, erscheint in der Auffassung der Fällungen als Folge von Ionenreaktionen plausibel. Hardy[2]) machte nämlich die wichtige Beobachtung, dass das Gemisch, welches bei der Fällung einer kolloidalen Lösung entsteht, „isoelektrisch" ist, mag es sich aus der Lösung eines anodischen oder eines kathodischen Kolloids gebildet haben. Beim Fällungsvorgang wird also offenbar die Ladung der Kolloidteilchen durch die der fällenden Ionen gerade neutralisiert, und Hardy sah eben in der Entladung gerade die Ursache für die Fällung, indem er „Isoelektrizität" und Instabilität identifizierte. Ich komme auf seine Gründe noch zu sprechen. Diese Neutralisierung bei der Fällung ist nun an und für sich nichts Besonderes; auch wenn zwei Elektrolyte unter Bildung eines Niederschlages miteinander reagieren, heben die positiven und die negativen Ladungen in dem

[1]) Whetham, Journ. of physiol. **24**, 301 (1899) u. Philos. Mag. **48**, 474 (1899).
[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 385 (1900).

Gefällten einander auf, und die Analogisierung erscheint nur noch umso berechtigter, als Whitney und Ober[1]) feststellten, dass in dem „isoelektrischen Gerinnsel", welches durch die Fällung von kolloidalem Arsensulfid mit $CaCl_2$, $SrCl_2$ oder KCl entsteht, die drei Metalle *Ca*, *Sr* und *K* im Verhältnis ihrer Äquivalentgewichte enthalten sind. Der Neutralisationsvorgang sieht nur darum wie ein Prozess sui generis aus, weil die Aufmerksamkeit hier weit mehr als bei anderen Ionenreaktionen durch die Eigenart der kolloidalen Lösungen, d. h. durch die bedeutende Präponderanz in der Masse der einen Ionensorte, auf den elektrischen Ausgleichsprozess gelenkt wird. Spezifisch für die Fällung in den kolloidalen Lösungen erscheint höchstens, dass wahllos alle Elektrolyte mit den Kolloiden reagieren; hierin haben wir allerdings eine Tatsache vor uns, welche die Bedeutung der physikalischen Eigenschaft der elektrischen Ladung mit Recht in den Vordergrund drängt. Immerhin wurde ja aber hervorgehoben, dass auch bei gleicher Ladung die chemische Natur des fällenden Ions doch mit eine Rolle spielt, da nicht alle ein- oder alle zweiwertigen Kationen den gleichen Fällungswert für ein negatives Kolloid haben. Vielmehr kommt das chemische Sonderverhalten jedes einzelnen Ions, wie wir gesehen haben (S. 221), darin zum Ausdruck, dass unter den gleichwertig geladenen Ionen diejenigen mit niedrigerem elektrolytischen Lösungsdruck das stärkere Fällungsvermögen besitzen; gerade mit der Konstatierung dieser Tatsache knüpfen wir aber die Kolloidreaktionen auch wieder an die Ionenreaktionen an, da auch bei ihnen ein gewisser Zusammenhang zwischen Löslichkeit und elektrolytischem Lösungsdruck unverkennbar ist[2]).

Umladung der Kolloide.

Hardy begründete seine eben erwähnte Meinung vom Zusammenhang von Isoelektrizität und Instabilität durch die interessante Beobachtung, dass ein isoelektrisches Gerinnsel durch einen Überschuss von derjenigen Ionensorte, welche eben unter Entladung die Ausflockung herbeigeführt hatte, wieder in Lösung gebracht werden kann, indem dem Kolloid nun die entgegengesetzte Ladung erteilt wird, als es vor der Fällung besass; so kann das positive kolloidale Eisenhydroxyd durch die dreiwertigen Anionen der Citrate in isoelektrischen Flocken gefällt und durch verdünntes Ammoniak unter Negativierung wieder in Lösung gebracht

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 360 (1902). Siehe auch: Linder u. Picton, Journ. of Chem. Soc. **67**, 63 (1895) u. Proceed. Chem. Soc. **21**, 240 (1905).

[2]) Siehe darüber: Abegg u. Bodländer, Zeitschr. f. anorg. Chemie **20**, 453 (1899).

werden. Diese Beobachtung ist seither oft bestätigt und in ähnlicher Weise, wie die Hardysche Regel, erweitert worden (S. 222), d. h. ein kathodisches Kolloid fällt nicht bloss ein anderes, anodisches Kolloid, sondern die Fällung verschwindet auch wieder bei weiterem Zusatz des Fällungsmittels[1]), wie das folgende Beispiel aus einer Versuchsreihe von Biltz zeigt:

Einwirkung von Zirkonhydroxyd auf Arsensulfid.

Zusatz von mg ZrO_2	Aussehen der Mischung nach einer Stunde
0·32	klar und homogen
0·65	Fällung, Lösung trüb und gelb
1·95	völlige Fällung
3·25	Fällung, Lösung trüb und gelb
6·5	trüb, aber homogen

Auch diese Erscheinung der Lösung durch Überneutralisierung stellt die Kolloidreaktionen zunächst nicht abseits von allen sonstigen chemischen Reaktionen, da sie durchaus an die „Löslichkeit im Überschuss des Fällungsmittels“ erinnert[2]); das positiv geladene Merkuriion Hg^{++} kann ja z. B. durch Jodion als „isoelektrisches“ HgJ_2 ausgefällt und durch weiteren Zusatz von J^- umgeladen und als $HgJ_4^=$ wieder in Lösung gebracht werden, und dass zur Umladung sich vorzugsweise, wie wir später noch sehen werden, die Schwermetallionen eignen, mag wieder mit der Neigung der Ionen mit niedrigem elektrolytischen Lösungsdruck zur Komplexbildung zusammenhängen[3]). Aber auch hier sei wieder darauf hingewiesen, dass auf alle Fälle die Kolloidreaktionen in mancher Hinsicht ihr eigenes Gepräge bewahren; wenn z. B. Perrin[4]) zeigte, dass ein Diaphragma aus Chromchlorid sich in schwachen Säuren positiv, in schwachen Laugen negativ lädt, und dass das durch Wasserstoffionen positivierte Chlorid durch mehrwertige Anionen, das durch Hydroxylionen negativierte durch mehrwertige Kationen wieder entladen werden kann, ganz so wie man es mit Kolloiden auch tun kann, so wird man sich nicht ohne weiteres dazu entschliessen, auch

[1]) Neisser u. Friedemann, Münch. mediz. Wochenschr. 1903, Nr. 11. Henri, Lalou, Mayer und Stodel, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **55**, 1666 (1903). Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 1095 (1904) u. **38**, 2973 (1905). Billitzer, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 129 (1905).

[2]) Höber, Pflügers Arch. **101**, 619 (1904).

[3]) Abegg u. Bodländer, Zeitschr. f. anorg. Chemie **20**, 471 (1899).

[4]) Compt. rend. de l'Acad. des Sciences **136**, 1388 u. **137**, 513 (1903).

diese elektrischen Vorgänge an festen Substanzen mit den gewöhnlichen chemischen Reaktionen zu identifizieren.

Noch ein Faktum ist an dieser Stelle zu erwähnen, welches wegen seiner Beziehung zu wichtigen physiologischen Fragen interessant ist. Linder und Picton[1]) untersuchten u. a. die Fällungskraft von Elektrolytmischungen und stiessen dabei auf die Tatsache, dass bestimmte Elektrolyte sich in ihrer Wirkung gegenseitig hemmen. Wählt man zur Fällung des negativen Arsensulfids Salze mit einwertigen Kationen, so zeigt es sich, dass sich in der Mischung zweier solcher Salze die Wirkungen der einzelnen einfach addieren; ebenso, wenn man mit Salzen mit zweiwertigen Kationen arbeitet. Mischt man dagegen ein einwertiges und ein zweiwertiges Salz, so ist die Summe der Wirkungen kleiner, als man erwarten konnte. Die folgende Tabelle, deren Zahlen die zur Fällung eines bestimmten Kolloidquantums eben notwendigen Salzmengen bedeuten, zeigen den Antagonismus aufs deutlichste: Ionenantagonismus.

			4·40	$SrCl_2$		
0·30	KCl	+	4·90	„	berechnet: 4·20	$SrCl_2$
1·20	„	+	5·55	„	3·60	„
2·70	„	+	5·65	„	2·60	„
3·00	„	+	5·30	„	2·40	„

Ich glaube, dass diese Erscheinung so zu deuten ist, dass die im KCl zugefügten Cl^--Ionen dem im $SrCl_2$ überwiegenden positivierenden Einfluss der Sr^{++}-Ionen entgegenarbeiten; ich komme darauf später zurück. —

Wenn wir nun auch bis hierher konstatieren konnten, dass die Kolloidfällungen in mehr als einem Punkt an die gewohnten Elektrolytfällungen erinnern, so erscheint es wohl dennoch begreiflich, dass die hervorgehobenen Inkongruenzen, durch welche der Fällungsvorgang mehr als ein physikalisches denn als ein chemisches Phänomen charakterisiert wird, dazu anregen können, nach einer einheitlichen Erklärung für die Ausflockung zu suchen, die man bei chemischen Fällungsreaktionen in Anbetracht des individuellen Verhaltens der gerade miteinander reagierenden Substanzen von vornherein gar nicht voraussetzt. In der Tat sind denn auch mehrere eine allgemeine Geltung beanspruchende Erklärungsversuche gemacht worden.

Hardy hatte, wie wir sahen, die Instabilität der kolloidalen Lösungen mit der Isoelektrizität des ausgeflockten Kolloids in einen Zusammenhang

---

[1]) Journ. of the Chem. Soc. 67, 63 (1895).

Physikalische Theorie der Kolloidfällung von Hardy und Bredig.

gebracht, und daran knüpfte Bredig[1]) eine einleuchtende und anschauliche physikalische Theorie der Kolloidfällungen an. Bredig bezeichnete die Kolloidausflockung durch Elektrolyt als „Lippmann-Phänomen", d. h. er verglich sie mit den bekannten Formänderungen des Quecksilberfadens in Lippmanns Kapillarelektrometer, welche durch Änderungen der Potentialdifferenz an der Grenze des Quecksilbers und der dasselbe berührenden Schwefelsäure bei Stromdurchgang zustande kommen. Es ist anzunehmen, dass in der Oberfläche der geladenen Kolloidteilchen einer kolloidalen Lösung eine gewisse Oberflächenspannung herrscht, welche einerseits von den Molekularattraktionen abhängig gedacht werden kann und andererseits auch durch die gegenseitige Abstossung der gleichsinnig geladenen Moleküle oder Atome mitbestimmt ist. Es ist nun klar, dass die Oberflächenspannung zunehmen muss, wenn die gegenseitigen Abstossungskräfte geschwächt, d. h. die Ladung der Teilchen vermindert wird, und die Oberflächenspannung muss ein Maximum, die Oberflächenausdehnung also ein Minimum in dem Moment erreichen, in welchem die Potentialdifferenz Null geworden ist. In diesem Moment ist aber die Berührung zwischen Kolloidteilchen und Lösungsmittel am wenigsten innig, die Bedingung zur Trennung der beiden voneinander die günstigste; daher wird im isoelektrischen Punkt die Ausflockung erfolgen.

Physikalische Theorie von Billitzer.

Dieser ansprechenden Hypothese hat Billitzer[2]) Versuche entgegengestellt. Er zeigte, dass die Grundlage von Bredigs Hypothese, nämlich die Hardysche Anschauung vom Zusammenhang von Instabilität und Isoelektrizität unrichtig ist, dass bei der Fällung zwar schliesslich ein isoelektrisches Koagulum entsteht, aber dass das Isoelektrischwerden nicht allein genügt, um die Trennung vom Lösungsmittel herbeizuführen. Denn man kann Platinsol mit Alkohol entladen, ohne dass es dadurch besonders instabil wird, und man kann es mit *KCl* leicht zur Ausflockung bringen, ohne dass sich zunächst nach dem Zusatz seine Ladung verändert. Billitzer schliesst daraus, dass die Entladung, welche bei der Fällung ja tatsächlich erfolgt, nicht die Ursache, vielmehr eine notwendige Begleiterscheinung der Entmischung ist, und indem er dem Faktum Rechnung trägt, dass Ionen die Fällungsmittel par excellence für die Kolloide sind, kommt er zu folgender Anschauung: das fällende Ion, welches die entgegengesetzte Ladung führt, als die Kolloidpartikeln, übertrifft diese beträchtlich an Ladung; wenn nun entgegengesetzt geladene Bestandteile Anziehungskräfte aufeinander entfalten, so wird ein Ion eine

[1]) Anorg. Fermente. Leipzig 1901, S. 15.

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 327 (1904) u. **51**, 129 (1905).

Anzahl Kolloidteilchen um sich scharen; sobald dieser Komplex die „kritische Grösse“ erreicht hat, bei welcher die Gravitationskräfte die elektrostatischen Kräfte, welche dem Fallen des immer noch geladenen Komplexes hinderlich sind, überwinden, so wird die Ausflockung beginnen, und während derselben wird durch weitere Sammlung von Kolloidteilchen der Komplex allmählich ganz zu einem isoelektrischen Koagulum entladen. Aus der Verschiedenheit der Ladungen und der Grösse der Partikeln verschiedener Kolloide erklärt sich die grosse Variabilität in der Ausfällbarkeit; so sind die Eiweisskörper und andere Kolloide deshalb gegen Elektrolytzusätze relativ unempfindlich (siehe S. 240), weil ihre Teilchen überaus klein sind, so dass eine gewaltige Zahl sich um ein Ion scharen muss, ehe die kritische Grösse erreicht ist.

Gegen diese jüngste Hypothese der Kolloidfällung ist zweierlei einzuwenden: erstens, angenommen das fällende Ion sei einwertig, d. h. es führe als Ladung die Einheit der Elektrizitätsmenge von 10^{-10} elektrostatischen Einheiten, oder ein Grammäquivalent führe 96540 Coulomb (siehe S. 84), so müssen nach der Hypothese von Billitzer die einzelnen Kolloidteilchen weniger Ladung führen als die Einheit, was nicht nur in Widerspruch mit seiner eigenen Deutung des Zustandekommens der Kolloidladung (S. 213) steht, sondern vor allem auch den durch die Elektronenphysik gesicherten Daten über die minimale Grösse des elementaren Quantums der Elektrizität widerspricht. Zweitens ist allen Aufstellungen von Billitzer über den direkten Zusammenhang der Fällbarkeit mit der Grösse der Kolloidteilchen durch die ultramikroskopischen Messungen der Boden entzogen, welche gezeigt haben, dass die Teilchen der stabilen (hydrophilen) Kolloide, wie etwa Eiweiss, ebensowohl grösser wie auch kleiner dimensioniert sein können, als die der elektrolytempfindlichen Suspensionskolloide (S. 203).

So versagt also diese zweite, rein physikalische Theorie der Kolloidfällung ebenfalls, und auch die folgenden Betrachtungen über diesen Fällungsvorgang werden weiter zeigen, dass es überhaupt fraglich erscheint, ob eine einheitliche physikalische Deutung des Vorgangsmöglich ist. Vielmehr sieht es doch so aus, als ob die Fällungen der Suspensionskolloide ebenso wenig unter einen einheitlichen Gesichtspunkt subsummiert werden können, wie die Niederschlagsbildungen bei beliebigen elektrolytischen Reaktionen oder überhaupt bei irgendwelchen rein chemischen Prozessen.

Für die weiteren Erörterungen hierüber gehe ich von der Tatsache aus, dass, wenn Ionen als Kolloidfällungsmittel fungieren, die Änderung

Die Kolloidfällung als Adsorptionsvorgang.

der Potentialdifferenzen und die chemische Analyse (S. 227) den Beweis liefern, dass die Ionen vom Kolloid festgehalten werden. Sehen wir die kolloidalen Lösungen als heterogene Systeme an, wozu die früher angeführten Tatsachen zweifellos berechtigen, so kann dieser Vorgang von verschiedenen Ursachen abhängig gedacht werden. Vergleichen wir ihn zunächst mit einer echten chemischen Reaktion in einem heterogenen System, z. B. mit der bekannten, von Debray und Le Chatelier studierten Reaktion zwischen festem Calciumoxyd und gasförmigem Kohlendioxyd[1]); dabei soll das erstere dem im Wasser suspendierten Kolloid, das zweite den Ionen entsprechen. Bei dieser Reaktion wird das Calciumoxyd mehr oder weniger in festes Calciumcarbonat übergeführt, und zwar muss man annehmen, dass der chemische Vorgang im Gasraum erfolgt, indem bei einer bestimmten Temperatur CaO stets bis zu einer gewissen geringfügigen Spannung c_1 sublimiert und mit dem CO_2 unter Bildung von $CaCO_3$ reagiert, welches nach Erreichung der ebenfalls sehr geringfügigen und bei der bestimmten Temperatur konstanten Spannung c_2 aus dem Gasraum fest ausfällt. Im Gasraum gilt das Massenwirkungsgesetz, es ist also:

$$kc_2 = c_1 \cdot c_{CO_2},$$

und da c_1 und c_2 Konstanten sind, so ist:

$$c_{CO_2} = k_1.$$

Das heisst also: wenn man bei einer bestimmten Temperatur ein bestimmtes Quantum festes CaO mit gasförmigem CO_2 von der Spannung c'_{CO_2} ($c'_{CO_2} > c_{CO_2}$) in Berührung bringt, so bildet sich so lange festes $CaCO_3$, bis die CO_2-Spannung den Wert $c_{CO_2} = k_1$ erreicht hat. Bringt man dann von neuem CO_2 bis zur Spannung c'_{CO_2} in den Gasraum, so sinkt die Spannung wiederum bis auf k_1, und so fort, bis das letzte Molekül des festen CaO in $CaCO_3$ übergeführt ist. Von da ab erhält sich in dem heterogenen System die CO_2-Spannung, welche man in ihm herstellt. Registriert man dieses Verhalten graphisch in einem Koordinatensystem, indem man auf der Ordinate die in der festen Phase gebundene, auf der Abszisse die in der Gasphase frei vorhandene CO_2-Menge aufträgt, so erhält man folgende Kurve 1 (Fig. 24), in welcher der Abstand des aufsteigenden Astes von der Nullordinate gleich k_1 ist, und der Abstand des horizontalen Astes von der Abszisse der Menge des in die Reaktion eingeführten CaO entspricht.

Vergleichen wir mit diesem Verlauf die Bindung von Ionen oder, was ja prinzipiell der gleiche Vorgang zu sein scheint (S. 222),

[1]) Siehe Nernst, Theoret. Chemie, 2. Aufl., S. 436.

von Kolloiden an Kolloide, aber genauer, als es bisher geschah, indem die Reaktion von Beginn des Zusatzes an quantitativ verfolgt wird, so erhält man ganz andere Bilder. Die Untersuchungen beziehen sich allerdings bisher vorwiegend auf einen Spezialfall, welcher mit der CaO, CO_2-Reaktion zwar besonders vergleichbar, aber vielleicht mit der uns in erster Linie interessierenden Reaktion in kolloidaler Lösung nicht ganz zu identifizieren ist; untersucht wurde nämlich die Verteilung von Ionen oder Kolloiden auf das Lösungsmittel und auf die feste Phase eines koagulierten Kolloids, resp. einer groben Kolloidsuspension, indem diese mit dem zweiten reagierenden Bestandteil geschüttelt wurde. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist in den Kurven 2—6 der Fig. 24 enthalten, welche von Biltz[1]) auf die Weise gewonnen wurden, dass auf der Ordinate die in der festen Phase des Koagulums oder der Suspension gebundenen, auf der Abszisse die frei gebliebenen Mengen der einzelnen Reagenzien abgetragen wurden. Kurve 2 gibt die Reaktion zwischen Metazinnsäure und Salzsäure, Kurve 3 die zwischen Molybdänblau, Mo_3O_8, und Seide, Kurve 4 die zwischen gefälltem Aluminiumhydroxyd und Benzopurpurin, Kurve 5 die zwischen dem Agglutinin eines Typhusserums und den agglutinierenden suspendierten Typhusbazillen, Kurve 6 die zwischen einem Agglutinin-Formolserum und den Typhusbazillen wieder.

Beispiele von Adsorptionsreaktionen.

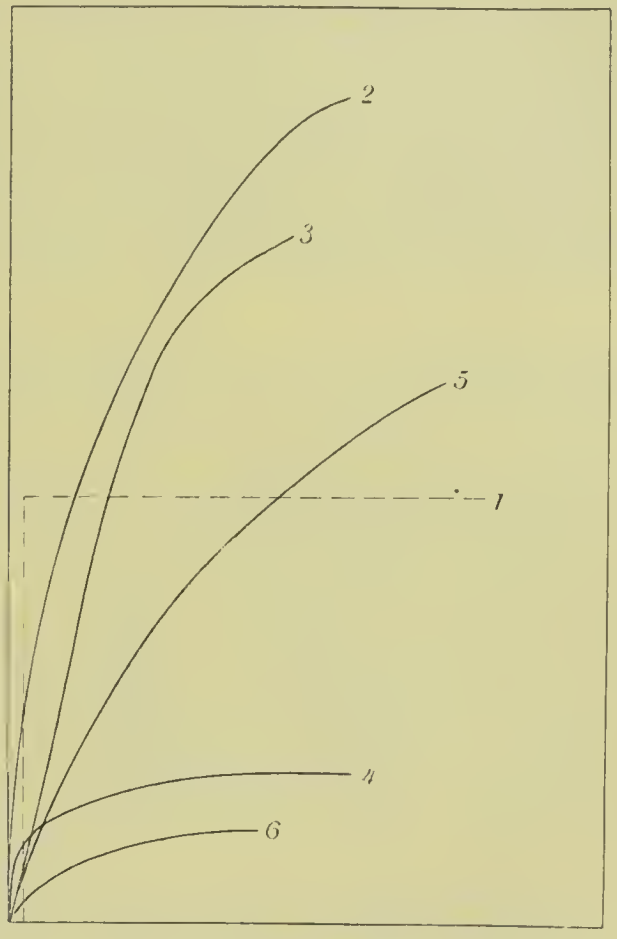


Fig. 24.

Der Kurvenform nach handelt es sich also bei all diesen Vorgängen um ganz etwas anderes, als um eine chemische Reaktion ähnlich

[1]) Göttinger Nachrichten 1904, Heft 1. Siehe auch: Spiro, physik. u. physiol. Selektion, Strassburg 1897; van Bemmelen, Zeitschr. f. anorg. Chemie **23**, 111 u. 321 (1900); Biltz, Ber. d. d. chem. Ges. **38**, 2963 u. 4143 (1905); v. Georgievics, Zeitschr. f. Farben- u. Textilchemie **2**, 1 (1903); Zacharias, Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 468 (1902).

derjenigen zwischen CaO und CO_2. Sämtliche Kurven sind mehr oder weniger gut durch eine Gleichung von der Form:

$$\frac{{c_1}^x}{c_2} = k$$

darstellbar, in der c_1 die Konzentration der gebundenen, c_2 die Konzentration der ungebundenen Menge, und $x > 1$ ist, eine Gleichung, welche uns vorher (S. 215) schon einmal beschäftigte, als von den Adsorptionsreaktionen zwischen Kolloiden und Elektrolyten die Rede war. Die Anwendbarkeit der Formel mag etwa durch den zu der Kurve 5 gehörigen Versuch demonstriert werden. In der folgenden Tabelle bedeutet T die jedesmal zu einer bestimmten Menge von Typhusbazillen zugesetzte Menge Agglutininserum, c_1 den von den Bakterien gebundenen Anteil von Agglutinin, c_2 den freibleibenden Anteil und $c_{2\text{ber.}}$ denselben Wert, von Arrhenius[1]) berechnet nach der Formel:

$$\frac{{c_1}^{3/2}}{c_2} = k$$

für $k = 122{\cdot}7$

T	c_1	c_2	$c_{2\text{ber.}}$
2	2	0	0·024
20	20	0	0·69
40	40	0	2·1
67	67	0	4·0
200	180	20	19·7
400	340	60	52·9
2000	1500	500	478
10000	6500	3500	3890
20000	11000	9000	9160

Dieser Verlauf lässt nun dreierlei Deutungen zu. Erstens können die zur Beobachtung gelangenden Gleichgewichte zwischen freien und gebundenen Anteilen als der Ausdruck des Massenwirkungsgesetzes in seiner Anwendung auf zwei zur echten chemischen Reaktion miteinander befähigte Stoffe aufgefasst werden. Wenn z. B. das Agglutinin (Agg) mit einer bestimmten Komponente des Bazillenprotoplasmas (B) in reversible Reaktion träte, so würden die jeweilen sich einstellenden

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **46**, 416 (1903). Dieselbe Gleichung gilt auch für die Reaktion zwischen Cholesterin und Saponin: siehe Madsen u. Noguchi, Bull. de l'Acad. roy. de Danemark 1904, Nr. 6. Siehe ferner: Landsteiner u. Jagič, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 18 u. 1904, Nr. 27 und Neisser, Bechhold u. Friedemann, ebenda 1904, Nr. 11 u. 19.

Gleichgewichte durch die gefundene Formel auszudrücken sein, wenn die angenommene Reaktion nach dem Schema:

$$2\,Agg + xB \rightleftarrows 3(AggB)$$

verliefe, wenn also zur Bildung der Verbindung $AggB$ sich 2 Moleküle Agg in drei Bruchstücke spalteten, und wenn B in so überwiegender Konzentration anwesend wäre, dass trotz seines Verbrauchs bei der Reaktion doch seine Konzentration als konstant angesehen werden könnte. Für die Reversibilität der Reaktion liessen sich in der Tat einige Gründe anführen[1]).

Die zweite Deutungsmöglichkeit beruht auf der Annahme einer Lösung des Agglutinins in dem als neues Lösungsmedium dienenden Bazillenkörper; man hätte dann nur anzunehmen, dass die Molekülgrösse in den beiden Lösungsmitteln differiert, dass sie im Serum $1\,^1/_2$ mal so gross ist, als im Bacillus[2]). Dieser Fall wäre also etwa analog der Auflösung von Wasserstoff in Palladium unter Aufspaltung der Moleküle in die Atome (S. 168).

Die dritte Möglichkeit, die Gleichgewichtsformel zu erklären, besteht in der Annahme einer Adsorption; k wäre dann der Adsorptionskoeffizient (S. 215).

Zwischen diesen drei Deutungen soll nun zunächst nicht entschieden werden. Sondern es soll zuerst noch der Verlauf einiger weiterer ähnlicher Reaktionen im heterogenen System betrachtet werden. Küster[3]) untersuchte die Reaktion zwischen Jod und Stärke im Wasser und fand, dass, wenn c_1 die Jodkonzentration in der Stärke (bezogen auf 1 g Stärke) bedeutet, und c_2 die Jodkonzentration im Wasser (bezogen auf 10000 g Wasser), das Gleichgewicht zwischen dem in der suspendierten Stärke gebundenen Jod c_1 und dem freien Jod c_2 durch die Gleichung:

$$\frac{c_1^{\,6}}{c_2} = k$$

auszudrücken ist, wie es aus der folgenden Tabelle[4]) hervorgeht:

c_1	c_2	$\frac{\sqrt[6]{c_2}}{c_1}$
0·291	523	9·76
0·226	73·2	9·04
0·159	10·6	9·31

[1]) Siehe: Landsteiner, Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 43. Morgenroth, ebenda 1903, Nr. 2.

[2]) Siehe: Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **46**, 424 (1903).

[3]) Liebigs Ann. **283**, 360 (1895).

[4]) Nach Ostwald, Lehrbuch d. allgem. Chemie **2**, III², S. 256 (1906).

Fragt man hier wiederum nach einer Erklärung für das Zustandekommen der Gleichgewichte, so wird man sich jetzt am ehesten für die dritte der vorher angegebenen drei Erklärungsmöglichkeiten entscheiden; denn sowohl die Annahme einer reversiblen chemischen Reaktion zwischen Jod und Stärke, wie die Annahme einer Verteilung des Jods auf die zwei Lösungsmittel, flüssiges Wasser und feste Stärke, schliesst die Annahme einer Spaltung der im Wasser vorhandenen Moleküle J_2 in die Bruchstücke $^1/_6 J_2$ ein, eine Annahme, welche natürlich sehr wenig wahrscheinlich ist[1]). Man wird also wohl am besten die Verbindung zwischen Jod und Stärke als eine „Adsorptionsverbindung" auffassen. Dasselbe gilt dann wohl für die Verteilung von Pikrinsäure auf Wasser und Seide, welche der Gleichung $c_1 = 35{\cdot}5\sqrt[2{\cdot}7]{c_2}$ folgt, sowie für verschiedene ähnliche Vorgänge[2]). Und selbst wenn, wie bei der Reaktion zwischen Seide und Indigkarmin nach Georgievics[3]), die Verteilungsgleichgewichte durch die einfache Formel $\frac{c_1^2}{c_2} = k$ reproduzierbar sind, welche eine chemische Deutung oder eine Deutung als Lösungsvorgang ganz gut zulässt, so wird man wegen der Analogie mit den anderen, komplizierteren Verteilungen wohl auch hier die Bildung von Adsorptionsverbindungen annehmen, und ebenso wird man dann schliesslich auch die Reaktion von Agglutinin und Bakterien auffassen, von deren Betrachtung wir ausgingen.

Bis hierher war nun nur von Reaktionen gelöster Stoffe mit typischen Suspensionen (Stärkekörner, Bazillen) oder festen Phasen ohne feinere Aufteilung die Rede; wichtiger sind für uns die viel seltener untersuchten Fälle von Reaktionen mit typisch kolloidal gelösten Stoffen. Auch sie folgen, soweit sich darüber heute schon etwas sagen lässt, der allgemeinen Formel $c_2 k = c_1^x$. So verläuft nach Biltz[4]) die Verteilung von arseniger Säure auf Wasser und kolloidales Eisenhydroxyd nach der Gleichung: $c_1^5 = 0{\cdot}631 \,.\, c_2$, und für die ebenfalls von Küster[5]) studierte Reaktion zwischen löslicher (nicht suspendierter) Stärke und Jod gilt die Gleichung: $c_1^{10} = k c_2$. Bei der Höhe der Koeffizienten wird man in diesen beiden Fällen wohl unbedingt zu der Annahme der Bildung von Adsorptionsverbindungen neigen. Dasselbe gilt aber dann

[1]) Siehe Ostwald, l. c. S. 257.

[2]) Ostwald, l. c. S. 261.

[3]) Monatshefte f. Chemie **15**, 705 (1894), cit. nach Ostwald, l. c. S. 260.

[4]) Zeitschr. f. Elektrochemie **10**, 669 (1904). Siehe auch: Ber. d. d. chem. Ges. **37**, 719 (1904).

[5]) Liebigs Ann. **283**, 360 (1895), zit. nach Ostwald, l. c. S. 256.

wohl auch für die viel umstrittene Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin, welche nach Arrhenius und Madsen[1]) durch die Gleichung: $c_t \cdot c_{ant} = k c_{t.ant}^2$ umschrieben und, im Anschluss an das Massenwirkungsgesetz, als echte chemische reversible Reaktion im homogenen System aufgefasst werden kann, welche dann nach der Reaktionsgleichung: Die Toxin-Antitoxin-reaktion.

$$1\,\text{Toxin} + 1\,\text{Antitoxin} = 2\,(\text{Toxin-Antitoxin})$$

verlaufen müsste. Nun sind die Toxine und Antitoxine, nach ihrer geringfügigen Diffusibilität und Filtrierbarkeit, nach ihrer Empfindlichkeit gegen Elektrolyte, nach dem allmählichen freiwilligen Verlust ihrer Aktivität („Hysteresis" S. 225), nach ihrem Verhalten im Potentialgefälle (Kataphorese) zu urteilen, als Kolloide anzusehen[2]), und schon deshalb wird man, im Hinblick auf die eben gemachten Erfahrungen, dahin neigen, den Vorgang nicht als echte chemische Reaktion, sondern als Adsorptionsreaktion aufzufassen. Für diese Deutung spricht dann aber auch noch dreierlei: nämlich erstens — und hauptsächlich — ist das Gleichgewicht, das sich bei der Einwirkung bestimmter Mengen von Toxin und Antitoxin aufeinander einstellt, davon abhängig, ob die Vermischung auf einmal oder fraktioniert erfolgt[3]). Für Reaktionen im homogenen System ist etwas Derartiges nicht bekannt; bei kolloidalen Systemen kommt es, wie wir früher schon sahen (S. 224), öfter vor und steht gerade im Einklang mit der Annahme von Adsorptionsreaktionen, das heisst von Oberflächenvorgängen; denn dann ist es begreiflich, dass, nachdem einmal die Oberfläche durch einen Zusatz eine Veränderung erfahren hat, ein weiterer Zusatz an der veränderten Oberfläche nicht mehr die ursprünglichen Adsorptionsbedingungen antrifft und anders wirkt, als wenn beide Zusätze auf einmal mit der noch frischen Oberfläche in Kontakt kommen[4]). Zweitens spricht für Adsorption, dass die Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin nur kurze Zeit nach deren Zusammenmischung reversibel ist[5]). Eine derartige zeitliche Verminde-

---

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 7 (1903). Siehe ferner: Madsen, Zentralbl. f. Bakteriologie **34**, Nr. 7 (1903). Arrhenius, Zeitschr. f. Elektroch. **10**, Nr. 35 (1904).

[2]) Zangger, Zentralbl. f. Bakteriol. **34**, Nr. 5 (1903) u. **36**, Nr. 8 u. 9 (1905). Landsteiner u. Jagić, Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 18. Biltz, Göttinger Nachrichten 1904, Nr. 1. Neisser, Bechhold u. Friedemann, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 11 u. a.

[3]) Literatur siehe S. 224.

[4]) Auch die Bedeutung der Reihenfolge verschiedener Zusätze [Billitzer, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 149 (1905)] erkläre ich mir so.

[5]) Siehe: v. Dungern, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 8 u. 9. Madsen u. Walbum, Zentralbl. f. Bakteriol. **36**, 242 (1905). Wassermann u. Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 21.

rung der Reversibilität kommt aber bei Kolloidprozessen — und eben speziell bei diesen — öfter vor; so ist z. B. die Hitzekoagulation von Eiweiss nach Corin, Bérard und Ansiaux[1]) kurze Zeit nach ihrem Eintritt durch Abkühlung noch rückgängig zu machen, später nicht mehr, und so wird auch die Eiweissfällung durch Alkohol und durch Salze, welche im allgemeinen als reversibel gilt, allmählich irreversibel[2]). Drittens fanden Arrhenius und Madsen[3]), dass die Gleichgewichtskonstanten der Toxin-Antitoxinreaktionen für dieselben Präparate sich mit der Zeit ändern; es kommt auch darin der kolloidale Zustand der Reagenzien zum Ausdruck, welche die Erscheinung des Alterns, der Hysteresis, aufweisen, und das Wesentliche an diesem kolloidalen Zustand ist hier die grosse und leicht veränderliche Oberfläche; dadurch ist es verständlich, dass dieselben Veränderungen der Gleichgewichtskonstanten auch bei den typischen vorher besprochenen Adsorptionsreaktionen zwischen gelösten Stoffen einerseits und Suspensionen oder Niederschlägen andererseits häufig zu beobachten sind[4]).

So ergibt sich also aus einer grossen Zahl von Untersuchungen, dass man sowohl die Elektrolyt-Kolloidreaktionen als auch die Kolloid-Kolloidreaktionen als Adsorptionsvorgänge auffassen kann. Die uns wesentlich interessierende Frage, wie die Fällungen der Kolloide zu erklären sind, ist damit freilich nicht beantwortet. Dieselbe Frage blieb ja aber auch unerledigt, als wir von der Auffassung der Kolloidreaktionen als Ionenreaktionen ausgingen, wie diese Frage schliesslich doch auch bei beliebigen chemischen Reaktionen in homogenen Systemen keineswegs eine einfache Antwort findet. Hervorgehoben sei zum Schluss nur noch, dass von den früher aufgezählten, besonders charakteristischen Bedingungen für die Kolloidfällung der von Hardy entdeckte Einfluss entgegengesetzt geladener Bestandteile aufeinander auch im Sinn der Adsorptionsauffassung gedeutet werden kann, indem man diesen Einfluss aus dem Prinzip von Gibbs und J. J. Thomsen (S. 209) herleitet, nach welchem sich diejenigen Stoffe in der gemeinsamen Oberfläche zweier Phasen ansammeln müssen, welche die Oberflächenspannung verringern[5]). Auch

---

[1]) Bull. de l'Acad. roy. de Belgique 1888 u. 1891.

[2]) Siehe dazu: Spiro, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903).

[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 56 (1903).

[4]) Siehe dazu: Biltz, Göttinger Nachrichten 1904, Heft 1.

[5]) Emslander u. Freundlich, Zeitschr. f. physik. Chemie **49**, 320 (1904). Freilich bleibt so noch unklar, wie eine Umladung der suspendierten Teile durch vermehrten Zusatz von Ionen oder geladenen Kolloidpartikeln zustande kommen kann.

der Befund von Whitney und Ober, dass im isoelektrischen Gerinnsel von As_2S_3 die fällenden Ionen in äquivalenten Mengen aufzufinden sind (siehe S. 227), bildet nur scheinbar einen Widerspruch gegen die Auffassung der Niederschläge als Adsorptionsverbindungen, das heisst hier Verbindungen variabelster Zusammensetzung ohne stöchiometrische Verhältnisse der Komponenten, da gleichgeladene Partikel doch unmöglich anders als durch äquivalente Ionenmengen gerade entladen werden können. So steht also kaum die eine der Auffassungen der Kolloidreaktionen, die hier besprochen sind, hinter der anderen zurück, und gerade darin dokumentiert sich wieder, wie nun schon oft, die Grenzstellung der kolloidalen Lösungen zwischen den homogenen und den heterogenen Systemen; daraus entspringen aber auch die Zweifel über die Einordnung dieser oder jener Reaktion in einen bestimmten Typus, wie sie jüngst in der lebhaften Diskussion über die Reaktion zwischen Toxin und Antitoxin zum Ausdruck gekommen sind. —

Elektrolytfällung der hydrophilen Kolloide.

B. Die Elektrolytfällung der hydrophilen Kolloide. Mit der Behandlung dieser Spezialfrage in der Lehre von den Kolloiden betreten wir nun erst recht eigentlich den Boden, aus dem die Physiologie Nahrung zieht; denn die Protoplasmakolloide, die Eiweisskörper, die Leimsubstanzen, die Gummiarten, die Lecithine sind hydrophile Kolloide, resp. Derivate derselben, und diejenigen Elektrolyte, welche in den interessantesten Beziehungen zu den hydrophilen Kolloiden stehen, sind gerade die Salze der Alkalien und alkalischen Erden, welche zu den regelmässigen Bestandteilen des Organismus gehören.

Unterschiede zwischen Suspensions- und hydrophilen Kolloiden.

Die hydrophilen Kolloide bilden aus vielen Gründen eine Gruppe für sich. Zum ersten Male stiessen wir auf eine Grenze bei Besprechung der inneren Reibung der kolloidalen Lösungen (S. 208); es zeigte sich, dass nur bestimmte Kolloide die Viskosität des Lösungsmittels erhöhen, so wie es eine grosse Zahl echt gelöster Substanzen auch tut; die Zähigkeit von Eiweiss-, Gummi-, Stärke-, Leimlösungen ist ja eine altbekannte Tatsache.

Nur von den Lösungen der hydrophilen Kolloide aus kommt man auch kontinuierlich in das Gebiet der unbestritten echten Lösungen hinüber. Zwar stellte ich früher (S. 202 ff.) die Sache so dar, als ob sich allgemein kein Strich zwischen kolloidaler und echter Lösung ziehen liesse; ganz streng genommen ist das aber nur für die Lösungen der hydrophilen Kolloide und der Kristalloide richtig. Denn aus den Untersuchungen von Zsigmondy[1]) geht ja klar hervor, dass auch die feinste

[1]) Zur Kenntnis der Kolloide. Jena 1905; besonders Tafel I, S. 22 u. 142—143.

Aufteilung von Gold bis zu Amikronen (S. 203) nicht zu echten Lösungen mit deren charakteristischen Kennzeichen Dampfdruckerniedrigung, osmotischer Druck, Siedepunktserhöhung, führt, während man von den ultramikroskopischen Suspensionen von Eiweiss, Stärke oder Glykogen aus über deren Amikronen fort den direkten Weg ins Gebiet der Kristalloidlösungen findet[1]).

Aussalzen der hydrophilen Kolloide mit Alkalisalzen.

Auch in ihrem Verhalten gegenüber den Elektrolyten, das uns hier vornehmlich beschäftigen soll, dokumentiert sich die Verwandtschaft der hydrophilen Kolloide zu den echt löslichen Stoffen und der Gegensatz zu den Suspensionskolloiden. Die echt gelösten Stoffe erfahren bekanntlich, im Widerspruch mit dem im übrigen auf Lösungen anwendbaren Absorptionsgesetz von Dalton, durch Zusatz von Elektrolyten, speziell von den chemisch indifferenten Neutralsalzen der Alkalien und Erdalkalien, im allgemeinen eine Verminderung ihrer Löslichkeit, aus starken Lösungen können sie daher mehr oder weniger leicht „ausgesalzen“ werden. Genau so sind die hydrophilen Kolloide vielfach aus ihren Lösungen durch Salze auszutreiben; aber dieser Fällungsprozess ist durchaus verschieden von der Elektrolytfällung, mit welcher wir es bisher bei den Suspensionskolloiden zu tun hatten. Denn erstens gehören zur Fällung ziemlich erhebliche Salzmengen, zweitens ist die Fällung nicht an eine bestimmte Ladung des Kolloids gebunden; die hydrophilen Kolloide führen, wie schon früher (S. 214) gesagt wurde, meist überhaupt nur schwache Ladungen, und wie vor kurzem von Pauli gezeigt wurde, kann Eiweiss allein durch Dialyse sogar jeder Ladung beraubt werden, bleibt aber dennoch durch Neutralsalze fällbar[2]); drittens sind die Neutralsalzfällungen reversibel. Dazu kommt noch, dass manche Salze überhaupt nicht zu fällen vermögen, im Gegenteil sogar fällungshemmend wirken[3]). All das stimmt durchaus mit dem Verhalten von gelösten Kristalloiden überein.

Aber die Analogie geht tiefer; das Vermögen der Salze, die Löslichkeit zu verändern, zeigt nämlich bestimmte Abstufungen, welche in der Hauptsache gegenüber Kristalloiden und Kolloiden identisch sind und aus den additiven Wirkungen der Kationen und der Anionen resultieren. Es ist durch eine Reihe von Autoren[4]) gezeigt worden, dass

[1]) Man beachte etwa die Etappe Hämoglobin! (siehe S. 202).

[2]) Hofmeisters Beitr. **7**, 531 (1906).

[3]) Siehe Pauli: Hofmeisters Beitr. **3**, 225 (1902).

[4]) Setschenow, Zeitschr. f. physik. Chemie **4**, 117 (1889); Gordon, ebenda **18**, 1 (1895); Roth, ebenda **24**, 114 (1897); Euler, ebenda **31**, 360 (1899) u. **49**,

durch die neutralen Alkalisalze die Löslichkeit von Kohlendioxyd, Stickstoffoxydul, Wasserstoff, Schwefelwasserstoff, Alkohol, Äthylacetat, Phenylthiocarbamid und anderen beeinflusst wird, und zwar lautet die Reihenfolge der Anionen, angefangen mit dem, welches die Löslichkeit am stärksten herabsetzt (resp. am wenigsten hemmt), gewöhnlich: SO_4, Cl, Br, J, NO_3, die entsprechende der Kationen: Na, K, NH_4. Vollständigere Kationenreihen existieren leider kaum bisher; Biltz beobachtete bei Lösungen von Phenylthiocarbamid in den Nitraten die Reihe: Na, K, Li, Rb, NH_4, Cs, Geffken bei Lösungen verschiedener Stoffe: Na, K, Rb, Li, Cs, NH_4[1]).

Hofmeister[2]) und nach ihm Pauli[3]) zeigten nun, dass auch der Lösungszustand des Eiweisses in ganz analoger Weise von den Salzen beeinflusst wird; sie fanden, dass bei den Anionen das Fällungsvermögen sinkt, resp. das Lösungsvermögen steigt in der Reihenfolge: SO_4, HPO_4, CH_3COO, Cl, NO_3, Br, J, CNS, bei den Kationen in der Reihenfolge: Li, Na, K, NH_4. Die Reihen lauten also für kolloidal und für echt gelöste Stoffe ganz ähnlich.

Diese Reihen kehren auch sonst noch bei anderen Vorgängen als den Lösungsvorgängen wieder. So sinkt die innere Reibung der Salzlösungen in der Anionenfolge SO_4, Cl, NO_3, Br, J und in der Kationenfolge Na, K, NH_4[4]); dasselbe gilt für die Verstärkung der Esterkatalyse und der Rohrzuckerinversion durch Salzzusatz[5]), für die Vermehrung der Dissoziation schwacher Säuren, wie Ameisensäure und Essigsäure[6]), und anderes. Wahrscheinlich ist die gemeinsame Ursache, mindestens zum Teil, in der stärkeren chemischen Affinität der Ionen zum Lösungsmittel, das heisst in der erheblicheren Bildung von Hydraten (siehe

303 (1904); Rothmund, ebenda **33**, 401 (1900); Biltz, ebenda **43**, 41 (1903); Mc Lauchlan, ebenda **44**, 600 (1903); Knopp, ebenda **48**, 97 (1904); Geffken, ebenda **49**, 257 (1904); Hoffmann u. Langbeck, ebenda **51**, 385 (1905); Steiner, Wied. Ann. **52**, 275 (1894); Mc Intosh, Journ. of physic. Chemistry **1**, 474 (1897).

[1]) Diesen Reihen ungefähr entsprechend, wirken die Nitrate von Rb, Cs und NH_4 gelegentlich löslichkeitssteigernd!

[2]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **28**, 210 (1891).

[3]) Pflügers Arch. **78**, 315 (1899). Hofmeisters Beitr. **3**, 225 (1902). Siehe auch: Spiro, Über physik. u. physiol. Selektion. Strassburg 1897.

[4]) Siehe: Sprung, Pogg. Ann. **159**, 1 (1876); Slotte, Wied. Ann. **14**, 13 (1881); Wagner, Zeitschr. f. physik. Chemie **5**, 31 (1890).

[5]) Ostwald, Journ. f. prakt. Chemie N. F. **23**, 209 u. **28**, 449 (1883); Spohr, Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 194 (1888); Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **4**, 226 (1889) u. **28**, 327 (1899).

[6]) Arrhenius, Zeitschr. f. Elektrochemie **6**, 10 (1899) u. Zeitschr. f. physik. Chemie **31**, 197 (1899).

S. 16 u. 208) zu suchen[1]); daneben kommen allerdings noch andere Faktoren, wie bestimmte Einflüsse der Ionen auf den Binnendruck[2]), mit in Frage. Fällt der Hydratbildung der Hauptanteil an der Löslichkeitsveränderung zu, so kann man mit Recht wieder die Aussalzung auf das diskreditierte „Wasseranziehungsvermögen" der Salze zurückführen (S. 16).

Für die engeren Beziehungen der hydrophilen Kolloide zum Wasser, ähnlich denen, wie man sie sich nach der Hydrattheorie vorstellen muss, spricht schliesslich noch die Tatsache, dass auch bei der Fällung die hydrophilen Kolloide sich nicht von ihrem Lösungsmittel trennen. Bütschli[3]), Hardy[4]) und Spiro[5]) haben betont, dass beim Beginn der Ausscheidung unter dem Mikroskop Tröpfchen sichtbar werden, welche offenbar aus einer kolloidreichen Mischung des Kolloids mit seinem Lösungsmittel bestehen — ich komme darauf noch zu sprechen —, und Spiro hat nachgewiesen, dass die aus Kaseïn- oder Gelatinelösungen durch Salzzusatz ausfallenden Tröpfchen Wasser, Kolloid und Salz in ganz bestimmten und anderen Verhältnissen enthalten, als die restierenden Lösungen[6]). —

Einfluss von Erdalkali- und Schwermetallsalzen, von Säuren und Laugen.

Bis hierher war nun einzig und allein von dem Einfluss der neutralen Alkalisalze auf die hydrophilen Kolloide die Rede, und der Fällungsprozess liess sich vollkommen mit den viel umstrittenen Wirkungen der Neutralsalze auf allerlei physikochemische Vorgänge identifizieren. Das Studium der Einflüsse der Erdalkali- und Schwermetallsalze, der sauren und der alkalischen Elektrolyte, führt uns wieder ins Bereich der für die Suspensionskolloide geltenden Gesetzmässigkeiten zurück. Die Tatsachen der Fällung der hydrophilen Kolloide erfordern also ganz verschiedene Erklärungsweisen, und gerade darin — sogar nur zum Teil darin — liegt der enorme Widerstand begründet, welcher sich der Schaffung einer Theorie der Kolloide bisher entgegenstellt.

---

[1]) Siehe dazu: Rothmund, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 413 (1900); Abegg, Zeitschr. f. Elektrochemie **7**, 677 (1901); Biltz, Zeitschr. f. physik. Chemie **40**, 185 (1902); Mc Lauchlan, Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 600 (1903). Abegg und Bodländer, Zeitschr. f. anorg. Chemie **20**, 453 (1899). Nernst, Garrard u. Oppermann, Göttinger Nachrichten 1900, 86.

[2]) Daher der Einfluss der Ionen auf die Kompressibilität ihrer Lösungen, welcher nach Röntgen u. Schneider [Wied. Ann. **29**, 165 (1886)] in den Reihenfolgen *Cl, Br, NO_3, J* und *Na, Li, K, NH_4* zum Ausdruck kommt [siehe Geffken, Zeitschr. f. physik. Chemie **49**, 287 (1904)]. Siehe ferner: Euler, Zeitschr. f. physik. Chemie **31**, 368 (1899).

[3]) Untersuchungen über Strukturen. Leipzig 1898.

[4]) Journ. of physiol. **24**, 158 (1899).

[5]) Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903).

[6]) Siehe dazu: Galeotti, Zeitschr. f. physiol. Chemie **44**, 461 (1905).

Elektrische Ladung vom Eiweiss.

Ich habe schon gesagt, dass die Fällung der hydrophilen Kolloide durch die Alkalisalze vom Bestehen einer Potentialdifferenz zwischen Kolloid und Lösungsmittel unabhängig ist; die Aussalzbarkeit bleibt erhalten, auch wenn jede Ladung eliminiert ist. Dies kann beim Eiweiss dadurch geschehen, dass man es gründlich gegen Wasser dialysiert; auch in Potentialgefällen von beträchtlicher Steilheit findet dann keine Kataphorese mehr statt [Pauli[1])]. Setzt man aber Essigsäure bis zu 0·005-normal hinzu, so zeigt das Eiweiss kathodische, setzt man Natronlauge bis zu 0·005-normal oder Na_2HPO_4 oder $NaHCO_3$ bis zu 0·01-normal hinzu, so zeigt es anodische Konvektion; letztere ist auch dann noch zu konstatieren, wenn die Lösung gegen Phenolphtaleïn bereits schwach sauer reagiert[2]), daher ist es begreiflich, dass die nicht besonders präparierten, den Organismen entstammenden genuinen Eiweisskörper ebenfalls anodisch sind [Höber[3]), Billitzer[4])]. Zusatz von Kochsalz erteilt dem dialysierten Eiweiss keine Ladung (siehe dazu die Untersuchungen von Bugarszky und Liebermann S. 146), ebensowenig Erdalkalichlorid; dagegen machen die Erdalkalisalze, den undialysierten natürlichen Eiweisslösungen zugesetzt, das Eiweiss kathodisch (Billitzer), offenbar indem die Salze durch Reaktion mit dem Phosphat und Bicarbonat der natürlichen Lösungen das Auftreten von H^+ bedingen[5]). Angaben über den Einfluss der Schwermetallsalze auf die Kataphorese von dialysiertem ungeladenen Eiweiss existieren bisher nicht. Vorerst lässt sich also jede Eiweissladung mit Sicherheit nur auf die Wirkung von H^+ oder von OH^- zurückführen.

Einfluss der Ladung auf die Fällbarkeit.

Mit der Aufnahme von Ladungen erhält nun das Eiweiss mehr und mehr den Charakter eines Suspensionskolloids. Zwar ist das natürliche, schwach negative Eiweiss noch gänzlich unempfindlich gegen kleine Mengen der neutralen Alkalisalze. Aber von den Schwermetallsalzen mit ihrem hohen Fällungsvermögen gegenüber allen anodischen Suspensionskolloiden, ebenso wie von den geschwinden Wasserstoffionen wird es bereits leicht koaguliert, während das dialysierte, isoelektrische genuine Eiweiss von *Zn*-, *Cu*-, *Hg*-, *Pb*- und *Fe*-Salzen nicht gefällt wird[6]). Die Schwermetallfällungen sind aber zweitens auch dadurch als die von Suspensionskolloiden gegenüber den Alkalisalzfällungen charakteri-

[1]) Hofmeisters Beiträge **7**, 531 (1906).
[2]) l. c. S. 542.
[3]) Pflügers Arch. **101**, 607 und **102**, 195 (1904).
[4]) Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 155 (1905).
[5]) Pauli, l. c. S. 544.
[6]) Pauli, l. c. S. 541.

siert, dass sie irreversibel sind. Drittens nimmt durch den Zusatz von Schwermetallsalz die Filtrierbarkeit der Eiweisslösungen zu [Pauli[1])], ihre innere Reibung also offenbar ab (siehe S. 206 u. 334). Viertens — und das ist das Wichtigste — macht sich das Geladensein aufs unzweideutigste in der Geltung der Hardyschen und der Schulzeschen Regel bemerkbar, d. h. in dem von Kolloidladung und von Ionenwertigkeit abhängigen vorwiegenden Einfluss eines Ions des wirkenden Elektrolyten, während die Löslichkeit der ungeladenen, hydrophilen Kolloide, wie wir sahen, gleichermassen von beiden Ionen bestimmt wird. Hardy[2]) entdeckte nämlich, dass eine Lösung von hitzekoaguliertem Eiweiss total verschiedene Salzfällungsbedingungen verlangt, je nachdem es durch H^+ positiv oder durch OH^- negativ geladen ist:

Eiweiss positiv. Es koagulieren:

sofort:	nicht:
$Al_2(SO_4)_3$	$CuCl_2$
$CuSO_4$	$Cd(NO_3)_2$
K_2SO_4	$BaCl_2$
Na_2SO_4	$NaCl$
$MgSO_4$	
mehrfach geladene Anionen	einfach geladene Anionen

Eiweiss negativ. Es koagulieren:

sofort:	bei gelindem Erwärmen:	nicht:
$Al_2(SO_4)_3$	$MgSO_4$	Na_2SO_4
$Cd(NO)_2$	$BaCl_2$	K_2SO_4
$CuSO_4$	$CaCl_2$	$NaCl$
$CuCl_2$		
mehrfach geladene Kationen		einfach geladene Kationen

Also wird das anodische Eiweiss durch die Kationen, das kathodische durch die Anionen, und zwar nach Massgabe der Wertigkeit koaguliert.

Von besonderer physiologischer Bedeutung ist die weitere Beobachtung von Posternak[3]), dass auch die Alkalihalogenide die Abstufung ihrer Wirksamkeit mit dem Zeichenwechsel der Ladung umkehren können:

Eiweiss von Picea excelsa wird gefällt:

aus saurer Lösung (positiv) durch:	aus alkalischer Lösung (negativ) durch:
0·325 Mole $NaCl$	0·148 Mole $NaCl$
0·200 „ $NaBr$	0·206 „ $NaBr$
0·116 „ $NaNO_3$	∞ „ $NaNO_3$[4])
0·069 „ NaJ	∞ „ NaJ

[1]) Hofmeisters Beitr. **6**, 258 (1905).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 385 (1900).

[3]) Annales de l'Institut Pasteur **15**, 85 (1901).

[4]) Das Zeichen ∞ bedeutet nur, dass unter den gewählten Versuchsbedingungen,

Ganz entsprechend kehrt sich nach Posternak auch die Wirkung der Kationen um. In sauren Lösungen wird die Ausflockung am meisten begünstigt durch Na^+, dann durch K^+ und ungefähr ebenso durch NH_4^+; in alkalischen lautet die Reihe umgekehrt: NH_4^+, K^+, Na^+ [1]).

Dasselbe, was Ansäuern leistet, leistet aus dem früher erörterten Grund (S. 243) der Zusatz von Erdalkalisalz. Nach Pauli [2]), welcher durch eine wertvolle Serie von Versuchen die Angaben von Posternak erweitert hat, wirken die neutralen Alkalisalze in Gegenwart von Erdalkali (oder von 0·03-norm. HCl) auf Hühnereiweiss in folgender Ionenfolge:

fällungsbefördernd: $CNS > J > Br > NO_3 > Cl > CH_3COO$
$Na > K > NH_4$.

Vergleicht man damit die Wirkung der Alkalisalze allein auf das Eiweiss, so findet man, wie wir sahen (S. 241), die Reihen:

fällungsbefördernd: $CH_3COO > Cl > NO_3 > Br > J > CNS$
(resp. lösungshemmend) $Na > K > NH_4$.

Man kann also nicht, wie es merkwürdigerweise Pauli [3]) und Billitzer [4]) tun, das Verhalten des Erdalkali-, resp. Säureeiweisses als die Umkehrung vom Verhalten des gewöhnlichen Eiweisses bezeichnen da nur die Anionenreihe durch die Positivierung umgekehrt wird. Das wirklich reziproke Verhalten zum positiven Eiweiss zeigt hingegen Posternaks Laugeneiweiss, bei dem die Ionenfolgen lauten:

fällungsbefördernd: $Cl > Br > NO_3 > J$
$NH_4 > K > Na$.

---

d. h. bei einem maximalen Zusatz von 2 ccm einer 10%igen Salzlösung zu 2 ccm Eiweisslösung noch keine Ausflockung erfolgte.

[1]) Es scheint mir von erheblichem Interesse für die Theorie der Lösungen zu sein, dass, soviel ich sehe, auch in anerkannt homogenen Systemen die Neutralsalzwirkungen von der Reaktion abhängen. Wie ich schon erwähnte (S. 241), wird die Rohrzuckerinversion mit Säure durch Zusatz von Neutralsalzen beeinflusst, sie wird durch Chlorid und noch mehr durch Bromid und Nitrat beschleunigt, durch Sulfat verlangsamt; dasselbe gilt nach Arrhenius für die Zersetzung von Essigester durch Säure. Gerade umgekehrt gestaltet sich aber der Einfluss auf die Esterverseifung mit Lauge; diese wird in steigendem Masse durch Bromid, Nitrat und Jodid verlangsamt, durch Chlorid und noch mehr durch Sulfat dagegen beschleunigt [Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **1**, 131 (1887) u. **28**, 328 (1900); Euler, ebenda **32**, 348 (1900)]. Entsprechend wird die Spaltung von Diacetonalkohol in Aceton in Gegenwart von OH^- durch $NaCl$ und $NaNO_3$ verlangsamt, durch Na_2SO_4 beschleunigt [Koelichen, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 129 (1900)].

[2]) Hofmeisters Beitr. **5**, 27 (1903).

[3]) l. c. S. 37, Hofmeisters Beitr. **7**, 543 (1906), Naturw. Rundschau **21** (1906).

[4]) Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 154 (1905).

Man erhält also, wenn man die Verhältnisse graphisch zur Darstellung bringt, ungefähr folgende drei Schemata, Fig. 25—27 (auf das vierte Schema, Fig. 28, komme ich später, S. 255, zu sprechen). Je stärker die Schraffierung, umso grösser das Fällungsvermögen[1]).

Gegenseitige Hemmung mehrerer Elektrolyte (Ionenantagonismus).

Natürlich ist die Umkehrung der Ionenreihe im Sinne der Regel von Hardy so zu deuten, dass auf das positive Eiweiss die Anionen der Alkalisalze fällungsbegünstigend, die Kationen eher lösungsbegünstigend wirken, und dass auf das negative Eiweiss umgekehrt die Kationen fällungs- und die Anionen lösungsbegünstigend wirken[2]), und es wird daher ganz von der Ionenkombination abhängen, ob ein Alkalisalz mehr auf die Koagulation oder mehr auf deren Hemmung hinwirkt. Es lässt sich z. B. nach den angegebenen Reihen voraussehen, dass das Rhodan-

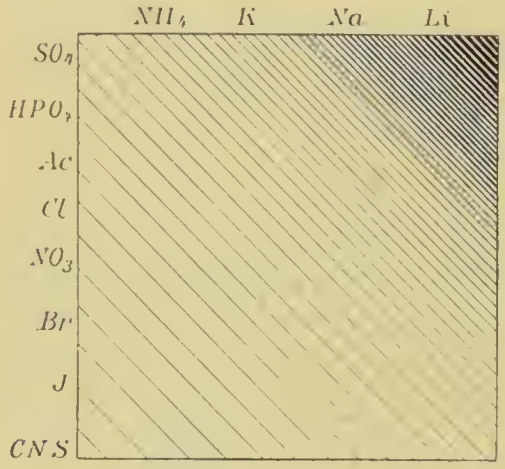


Fig. 25.
Genuines Eiweiss.

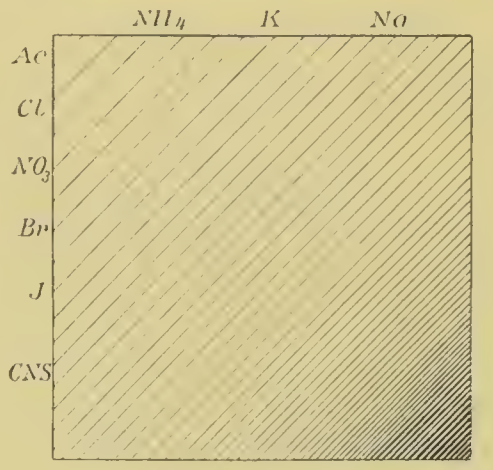


Fig. 26.
Säure- (Erdalkali-) Eiweiss.

natrium für Erdalkali-, resp. Säureeiweiss das beste Fällungs- resp. schlechteste Lösungsmittel, das Ammoniumacetat andererseits das schlechteste Fällungs-, resp. beste Lösungsmittel sein muss. Unter Zugrundelegung dieser Voraussetzungen werden die Einwirkungen mancher Elektrolytkombinationen auf hydrophile Kolloide, welche, wie wir sehen werden, ein besonderes physiologisches Interesse beanspruchen, wenigstens einigermassen verständlich.

---

[1]) Nach Versuchen, welche ich bisher nicht veröffentlicht habe, zeigt sich die Umdrehung der Anionenfolge schon unter folgenden Umständen: bestimmt man die Koagulationstemperatur für Hühnereiweiss in Gegenwart von Alkalisalzen, so zeigt es sich, dass in 0·15-norm. Salzlösungen die Koagulation gehemmt wird in der Reihenfolge: *CNS*, *J*, NO_3, *Br*, *Cl*, Acetat, während sie in 0·5-norm. Lösungen umgekehrt in der Reihenfolge: Acetat, *Cl*, *Br*, NO_3, *J*, *CNS* gehemmt wird. Der Wendepunkt liegt ungefähr bei 0·25-norm.

[2]) Das prägnanteste Beispiel ist die Fällbarkeit von genuinem Eiweiss mit Säure und die Nichtfällbarkeit mit Lauge.

Zu diesen Effekten von Salzmischungen gehört z. B. folgende Beobachtung von Pauli[1]) am Eiweiss:

Eiweiss in:				Beschaffenheit der Lösung
1·0-norm	$Ca(CNS)_2$			milchig getrübt
„	„	+ 2·0-norm.	$NH_4 . CH_3COO$	klar
„	„	„	$Na . CH_3COO$	klar, einige Flöckchen
„	„	„	$NaCl$	milchig opak
„	„	„	NH_4Cl	klar

Ferner ist hierher die Hemmung zu rechnen, welche sämtliche Alkalisalze auf das Koagulationsvermögen verdünnter Zinksulfatlösungen ausüben [Pauli[2])]. Auch der früher schon erwähnte, von Linder und Picton[3]) entdeckte Antagonismus zwischen Erdalkali- und Alkalichlorid

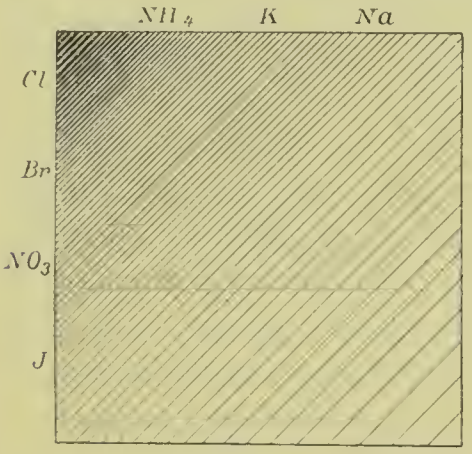


Fig. 27.
Laugen-Eiweiss.

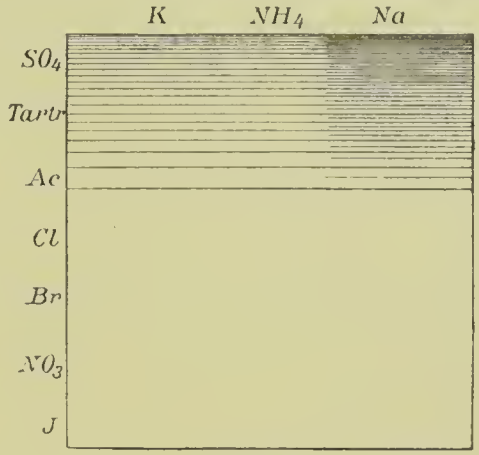


Fig. 28.
Gelatine.

gegenüber dem Arsensulfid (siehe S. 229) gehört in diese Gruppe von Erscheinungen. Endlich sei noch erwähnt, dass Koch[4]) beim Lecithin, einem ebenfalls anodischen Kolloid [Höber[5])], folgende Gegenwirkungen auffand:

Zusammensetzung der Mischung								Mischung
5 ccm 0·005-norm. Lecithin	+	5 ccm 0·2-norm.	$Ca(NO_3)_2$	+	5 ccm	Wasser		Niederschlag
„	„	„	„	„	„	„	5-n. $NaCl$	kein Niederschlag
„	„	„	„	„	„	„	0·1-n. „	Niederschlag
„	„	„	„	„	„	„	2·5-n. KCl	kein Niederschlag

[1]) Hofmeisters Beitr. **5**, 27 (1903).

[2]) Hofmeisters Beitr. **6**, 233 (1905).

[3]) Journ. of the Chem. Soc. **67**, 63 (1895). Siehe auch: Blake, Amer. Journ. of Science **16**, 433 (1903).

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **37**, 181 (1902).

[5]) Pflügers Arch. **102**, 203 (1904).

Kolloidfällung durch Nonelektrolyte.

C. Die Kolloidfällung durch Nonelektrolyte. — Ich habe früher darauf hingewiesen, dass den Elektrolyten als Fällungsmitteln für die Kolloide bei weitem der Vorzug vor den Nonelektrolyten gebührt. Denn während ausnahmslos sämtliche Elektrolyte zum mindesten die Suspensionskolloide auszuflocken vermögen, geht einer ganzen Anzahl von Nonelektrolyten in jeder beliebigen angewandten Konzentration das Koagulationsvermögen ab. So vermag man beispielsweise nicht das kolloidale Eisenhydroxyd durch Zucker oder Harnstoff, die Gelatine nicht durch Harnstoff oder Glycerin zu fällen[1]). Andererseits ist freilich nicht zu verkennen, dass gegenüber bestimmten Kolloiden, hydrophilen wie Suspensionskolloiden, manche Nonelektrolyte durchaus nicht hinter den Elektrolyten in der Fällungskraft zurückstehen; bekannt ist ja die Eiweiss- oder Gelatinefällung mit Alkohol, aber auch Eisenhydroxyd lässt sich mit Propylalkohol ausflocken[2]). Bis zu einem gewissen Grade erscheint dieser Einfluss der Nonelektrolyte selbstverständlich; auch ein Salz fällt aus seiner Lösung aus, wenn das Wasser mehr und mehr durch Alkohol ersetzt wird, und es ist von mehreren Seiten schon darauf hingewiesen worden, dass die früher erwähnten Löslichkeitsbeeinflussungen (S. 240) stets gegenseitige sind, dass ein Salz nicht bloss die Löslichkeit eines Nonelektrolyten zu vermindern pflegt, sondern auch umgekehrt dieser das Salz aus der Lösung drängt, wenn auch der Elektrolyteinfluss überwiegt. Wo man also von wirklichen Lösungen der Kolloide reden kann, wie bei den hydrophilen, wenigstens da erscheinen die Nonelektrolytfällungen prinzipiell begreiflich. Aber abgesehen davon hat man sicherlich auch noch mit anderen Arten der Einwirkung zu rechnen. Es wurde früher (S. 230) schon Billitzers Angabe erwähnt, dass man die Potentialdifferenz des kolloidalen Platins gegen das Wasser durch Alkoholzusatz verändern kann[3]); damit verändert sich auch die Oberflächenspannung, und das allein muss wenigstens etwas auf die Stabilität wirken. Auch kann durch manche Nonelektrolyte, wie gerade Alkohol, wohl auch das spezifische Gewicht des Suspensionsmittels im Vergleiche zu dem des Kolloids oder auch die Viskosität derartig verkleinert werden, dass die Gravitation zu einer Trennung führt; kann man doch eine Emulsion von Chloroform in einer dicken Gelatinelösung durch Wasserzusatz entmischen und dementsprechend

[1]) Spiro, Hofmeisters Beitr. **4**, 300 (1903). Pascheles, Pflügers Arch. **71**, 333 (1898). Siehe ferner: Barus, Amer. Journ. of Science **37**, 122; Freundlich Zeitschr f. physik. Chemie **44**, 129 (1903).

[2]) Spiro, l. c.

[3]) Weitere Fälle siehe: Billitzer, Drudes Ann. **11**, 902 u. 937 (1903).

auch bei der Fällung von kolloidalem Eisenhydroxyd aus Mannitlösung durch reichliche Verdünnung mit Wasser an Viskositätsänderungen denken[1]). Schliesslich hat man gelegentlich auch die Bildung chemischer Verbindungen ins Auge zu fassen.

Die Gallerten.

III. Die Gallerten. — Ich komme nun noch auf eine eigenartige Form der Zustandsänderungen kolloidaler Lösungen zu sprechen, welche nur an vereinzelten Kolloiden vorzukommen scheint, aus Gründen, welche keineswegs durchsichtig sind. Statt dass nämlich bestimmte Bedingungen die gewöhnliche Entmischung herbeiführen, bei der die sich bildenden, unregelmässig flockig oder kugelig geformten Aggregate zu Boden sinken und einen lockeren Satz oder Schlamm bilden, erstarrt hier die kolloidale Lösung zu einem äusserlich gänzlich homogenen, halbflüssigen, zähen oder annähernd festen Block, einer Gallerte. Die bekanntesten solcher Gebilde entstehen aus Lösungen der Gelatine oder des Agar-Agar, sie kommen ferner bei der Stärke, beim Karamel, bei Kieselsäure, Tonerde u. a. vor. Die Bildungsbedingungen können verschieden sein; meist führen Temperaturveränderungen zum Erstarren der kolloidalen Lösungen (Gelatine, Agar, Eiweiss), manchmal, wie bei der Tonerde, sind Elektrolytspuren von Wirkung, oder die Gallerten bilden sich aus den vollkommen trockenen Kolloiden bei Benetzung mit Wasser durch „Quellung".

Netz- und Wabenstruktur.

Verfolgt man den Bildungsmodus der Gallerten aus den Lösungen unter dem Mikroskop, so kann man in einzelnen Fällen über ihn ins Klare kommen. Wenn man z. B. eine kolloidale Lösung von Gelatine in einer Mischung von Wasser und Alkohol unter dem Mikroskop abkühlen lässt, so sieht man[2]), wie in einem bestimmten Moment kleine Tröpfchen entstehen, welche, sobald sie miteinander in Berührung kommen, zusammen kleben und auf die Art Netze bilden. Die Tröpfchen erstarren offenbar nach ihrer Bildung bei weiterer Abkühlung, denn sie bilden das Gerüst der mehr oder weniger festen Gallerten, in deren Maschen eine grosse Menge Flüssigkeit hängen bleibt. So ist also die Homogenität der Gallerten nur eine scheinbare, in Wahrheit ist die Gallertenbildung eine eigenartige Form der Entmischung.

Allerdings kann man diese Heterogenität nicht stets unter dem Mikroskope erkennen; die gewöhnliche, durch Erstarrung einer rein wässerigen Gelatinelösung entstehende Gallerte erscheint auch bei starken

---

[1]) Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 387 (1904).

[2]) Hardy, Journ. of physiol. **24**, 158 (1899). Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 326 (1900).

Vergrösserungen strukturlos. Immerhin hat Bütschli[1]) darauf hingewiesen, dass die Ursache für die Unsichtbarkeit einer in Wirklichkeit vorhandenen Struktur in der Gleichheit der Brechungsexponenten von festen Tröpfchen und durchtränkender Lösung gelegen sein könnte: jedenfalls werden die typischen netzigen Strukturen sichtbar, wenn man aus einer anscheinend homogenen, wässerigen Gallerte das Wasser durch reinen Alkohol, Xylol oder sonst ein Lösungsmittel mit differierendem Brechungsindex verdrängt und so das „Hydrogel" in ein „Alkoholgel" oder in ein „Xylolgel" verwandelt.

Die geschilderte Netzbildung ist nicht die einzige Art, nach der die Trennung der kolloidalen Lösung in zwei Phasen erfolgt; sie ist an ganz bestimmte Kolloidkonzentrationen gebunden. Geht man etwa von sehr verdünnten Lösungen von Gelatine in konzentrierten Sublimatlösungen aus (Hardy), so kann erstens die Entmischung auf die blosse Abscheidung der Tröpfchen beschränkt bleiben, eine Konfluenz zu Netzen erfolgt nicht. Diese entstehen erst bei gewissen mittleren Konzentrationen. Geht man auch über sie hinaus, so findet man, von 5—7 % Gelatine ab, eine ganz neue Struktur; in Tröpfchenform erscheint jetzt nicht die fest werdende Phase, sondern die wässerige, und um diese diskreten Wassertropfen herum erstarrt nun alles. An die Stelle der Netzstruktur tritt also eine Wabenstruktur; feste Wabenwände trennen flüssige Tröpfchen voneinander. Diese beiden berühmten Strukturen sind hiernach also nichts als der Ausdruck des Mengenverhältnisses von Kolloid und Lösungsmittel. Und es erscheint auch nur als eine Konsequenz dieser Tatsache, dass die Grösse der Wabenräume mit dem Kolloidgehalt variiert, dass aus einer Lösung mit 10 % Gelatine Wabenräume von 7 μ, aus einer Lösung mit 50 % Räume von nur 2·5 μ Durchmesser hervorgehen.

Ähnlich wie das System: Wasser—Gelatine—Sublimat verhält sich das System: Wasser—Gelatine—Alkohol. Ersetzt man hingegen den Alkohol durch Formalin, so ist nichts anderes als die Netzstruktur zu erhalten; übrigens unterscheidet sich dieses System von den vorigen zwei auch noch dadurch, dass, wenn einmal beim Abkühlen die Netzbildung erfolgt ist, durch Erwärmen die Struktur nicht mehr zum Verschwinden zu bringen ist. Danach sind also unter den Gallerten reversible und irrever-

[1]) Siehe: Unters. über mikroskop. Schäume. Leipzig 1892. Unters. über Strukturen. Leipzig 1898. Über den Bau quellbarer Körper. Göttingen 1896. Ferner: Quincke, Drudes Ann. 7—11 (1902, 1903).

sible voneinander zu unterscheiden; die letzteren haben nach Hardy mindestens ganz vorwiegend Netzstruktur, zu ihnen gehören die Gallerten, die sich aus Gelatine mit Ammoniumbichromat, aus Gelatine in alkoholischer Sublimatlösung, aus Eiweiss mit Kaliumbichromat oder Sublimat, durch Hitzekoagulation von Eiweiss bilden[1]). Aus Osmiumsäurelösung scheidet sich Eiweiss in Wabenstruktur mit Wabenräumen von 0·5—0·7 μ Durchmesser ab. Selbstverständlich sind diese Fakten für den Histologen von Bedeutung[2]).

Sucht man nun die beschriebene Gallertenbildung an andere bekannte Vorgänge anzuschliessen, so stösst man wohl in erster Linie auf einen Vergleich mit der Entmischung zweier Flüssigkeiten mit begrenzter gegenseitiger Löslichkeit. Auch in diesem Fall entsteht bei einer bestimmten Temperatur eine zweite Phase in Form von Tröpfchen innerhalb der ersten, und die beiden Phasen trennen sich voneinander, wie es etwa bei Gemischen von Phenol und Wasser oder Äther und Wasser geschieht. Dabei kommt beides vor, sowohl die Entmischung bei Temperatursteigerung, wie die Entmischung bei Temperatursenkung. Ein Fall der ersten Art ist z. B. ein Gemisch von Wasser und Dimethylamin, dessen Verhalten nach van't Hoff[3]) durch die Kurve, Fig. 29, dargestellt ist; sie zeigt, wie man ausgehend von 0° durch Erhöhung der Temperatur zum „kritischen Lösungspunkt" (Ostwald) gelangt, bei welchem die zwei Phasen, nämlich eine Lösung von Wasser in Dimethylamin und eine Lösung von Dimethylamin in Wasser, gerade sich voneinander zu trennen beginnen. Das Gegenstück ist ein Gemisch von Wasser und Anilin (Fig. 30), dessen kritischer Lösungspunkt nicht vom einphasischen, sondern vom zweiphasi-

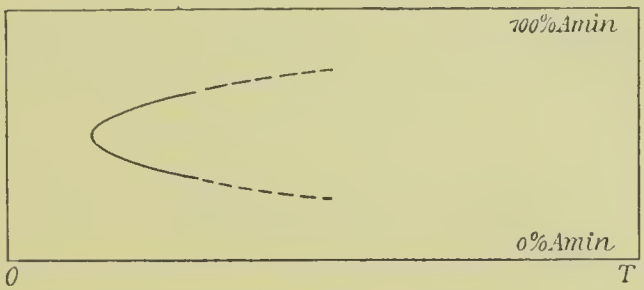


Fig. 29.

Die Gallertbildung verglichen mit der Entmischung von Flüssigkeiten begrenzter gegenseitiger Löslichkeit.

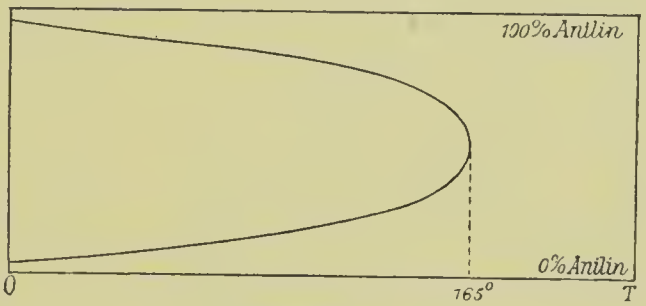


Fig. 30.

[1]) Siehe auch: Bütschli, Unters. über Strukturen. Leipzig 1898.

[2]) Siehe auch: A. Fischer, Fixierung, Färbung u. Bau des Protoplasmas. Jena 1902. Spalteholz, Mikroskopie u. Mikrochemie. Leipzig 1904.

[3]) Vorlesungen, Heft 1, S. 41 (1898).

schen System aus durch Temperatursteigerung erreicht wird [Alexejeff[1])] Den ersten Fall können wir mit dem System: Wasser—Eiweiss oder, da diese Entmischung gewöhnlich einen irreversiblen Prozess darstellt, besser mit dem System: Wasser—Kaseïn—Calciumchlorid vergleichen, das nach Ringer beim Erwärmen eine Gallerte bildet und beim Abkühlen in den Solzustand zurückkehrt[2]); der zweite Fall entspricht den Systemen: Wasser—Gelatine oder Wasser—Agar. So weit lässt sich also der Vergleich zwischen der Gallertenbildung und der Entmischung zweier Flüssigkeiten durchführen trotz der äusserlichen grossen Differenzen, welche kurz dahin zusammengefasst werden können, dass bei der Gallertenbildung die Trennungsfläche zwischen den zwei Phasen dauernd ausserordentlich gross und stark gekrümmt ist, während sie bei der gewöhnlichen Entmischung möglichst klein und eben gestaltet ist.

An die Vergleichbarkeit der Vorgänge sind nun aber noch einige weitere Forderungen zu stellen. Gehen wir von einem bestimmten Quantum Wasser aus, welchem bei 25° Äther beigemischt wird, indem sukzessive Wasser durch Äther ersetzt wird, so erhält man zunächst homogene wässerige Lösungen von Äther in Wasser. Sobald der Äthergehalt bis auf 9 % gestiegen ist, erfolgt bei weiterem Ersatz von Wasser durch Äther Entmischung, und es bildet sich eine zweite Phase, welche grösstenteils aus Äther besteht, neben diesem aber 2·8 % Wasser enthält. Von jetzt ab besteht das System aus diesen beiden Phasen, aus der 9 %igen wässerigen Lösung von Äther und aus der 2·8 %igen ätherischen Lösung von Wasser, und das einzige, was weiterhin bei weiterem Ersatz des Wassers durch Äther sich ändert, ist das Mengenverhältnis der beiden Phasen; die ätherische Phase vergrössert sich auf Kosten der wässerigen. Das geht so fort bis zu dem Moment, in dem das System aus 97·2 Teilen Äther und aus 2·8 Teilen Wasser besteht. Wird jetzt noch mehr Wasser durch Äther ersetzt, so verschwindet die wässerige Phase, und es bleibt eine homogene Lösung von Wasser in Äther, aus welcher das Wasser bis zum Restieren von absolutem Äther herausgenommen werden kann.

Der ganze Vorgang lässt sich nach van't Hoff[3]) folgendermassen graphisch darstellen: in Fig. 31 sind auf der Abszisse die sich zu 100 ergänzenden Volumina von Wasser und Äther, auf der Ordinate die zugehörigen Phasenzusammensetzungen abgetragen. Die Gerade AB repräsentiert die Zusammensetzung der homogenen wässerigen Lösung

[1]) Nach van't Hoff, Vorlesungen, Heft 1, S. 40 (1898).

[2]) Siehe: Hardy, Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 327 (1900).

[3]) Vorlesungen, Heft 1, S. 38 (1898).

von Äther bei steigendem Äthergehalt, die Gerade $C_1 D_1$ die Zusammensetzung der ätherischen Lösung von Wasser bei fallendem Wassergehalt, die Geraden BC und $B_1 C_1$ die konstante Zusammensetzung der beiden Phasen im heterogenen System, die Abschnitte der Senkrechten in dem Quadrat $BCC_1 B_1$, welche durch Durchschneidung mit BC_1 entstehen, geben das Verhältnis der bei den verschiedenen Mischungsrelationen vorhandenen Phasenvolumina an.

Kritik der Entmischungshypothese.

Hiernach sollte man erwarten, dass erstens die feste, Netze oder Wabenwände bildende Phase einer Gallerte eine feste Lösung von Wasser in Kolloid, die flüssige Phase eine Lösung von Kolloid in Wasser darstellt, dass zweitens das Mengenverhältnis der beiden Phasen in Abhängigkeit von der Zusammensetzung des Systems wechselt, und dass drittens bei bestimmter Temperatur die Zusammensetzung der einzelnen Phasen, unabhängig von der Zusammensetzung des ganzen Systems, konstant ist.

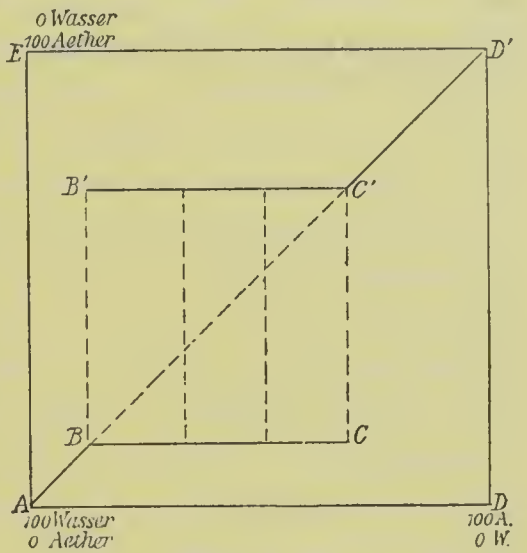


Fig. 31.

Dass die zweite Bedingung für die Vergleichbarkeit mit den Flüssigkeitsentmischungen erfüllt ist, wurde früher (S. 250) schon bemerkt. Den ersten Punkt zu entscheiden, ist nicht ganz leicht, da bei dieser speziellen eigenartigen Form der Entmischung die beiden Phasen aufs innigste einander durchdringen. Hardy half sich durch vorsichtiges Auspressen der Gallerten, wobei begreiflicherweise die Gewinnung der flüssigen Phase aus Gallerten mit Netzstruktur weit eher gelang, als bei den wabig gebauten[1]). Es zeigte sich, dass die wässerige Phase nicht reines Wasser, sondern eine verdünnte wässerige Kolloidlösung ist. Das dritte und wichtigste Kriterium für die Vergleichbarkeit ist die Unabhängigkeit der Phasenzusammensetzung von den Mengenverhältnissen der Komponenten des ganzen Systems; an diesem Punkt versagt die bisherige Hypothese für die Gallertenbildung, denn Hardy[2]) fand, dass der Agargehalt der wässerigen Phase des Systems Agar-Wasser mit dem Agargehalt des ganzen Systems etwas anstieg.

Nun erscheint es allerdings fraglich, ob das durchaus der Ent-

[1]) Journ. of physiology **24**, 185 (1899).
[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 326 (1900).

mischungshypothese widerspricht, ob nicht die Eigenart der unvollkommenen Trennung der beiden Phasen eine Erklärung für die Diskrepanz gibt. In der Tat lassen sich aus mehreren Gründen Abweichungen von den Entmischungsregeln voraussehen. Eine Gallerte ist, nachdem sie sich einmal gebildet hat, auch dann, wenn die äusseren Bedingungen konstant gehalten werden, durchaus kein stabiles Gebilde; wie die Sole, zeigt sie die Erscheinungen der Hysteresis, welche sich wochen- und monatelang in Änderungen ihrer Dampfspannung dokumentiert [van Bemmelen[1])]; der Grad der Oberflächenentwicklung in ihr hängt nicht bloss, wie es bisher stillschweigend angenommen wurde, von der Zusammensetzung des Systems ab, sondern auch von der Geschwindigkeit, mit der durch Abkühlen oder Erwärmen der „kritische Lösungspunkt" erreicht wird; zudem äussert sich das „Nachhinken" in der häufig weitgehenden Verschiedenheit der Temperaturen, bei denen einerseits der Übergang des zweiphasischen Systems in das einphasische, andererseits der des einphasischen in das zweiphasische System erfolgt. Genug, eine Gallerte ist von vornherein nur mit starker Einschränkung als ein im Gleichgewicht befindliches System aufzufassen. Zudem ist zu bedenken, dass die Flächen, mit denen die zwei Phasen in der Gallerte aneinander stossen, stark gekrümmt sind, und wie bekanntlich Wasser, welches in Kapillaren von verschiedenem Lumen eingeschlossen ist, in jeder Kapillare je nach der Krümmung seiner Oberfläche mit Wasserdampf von anderer Spannung im Gleichgewicht steht (S. 46), so muss auch wegen des hysteretischen Wechsels der Oberflächenentwicklung im Innern einer Gallerte schon allein von ihrem Alter die Zusammensetzung ihrer Phasen abhängig sein. Ob diese verschiedenen Momente zur Entkräftung des gegen die Entmischungshypothese erhobenen Einwandes ausreichen, ist nach den spärlichen Erfahrungen über die Gallerten, welche bis jetzt gesammelt sind, nicht zu sagen.

Vergleichbarkeit von Ausflockung und Gallertenbildung.

Noch ein weiteres Bedenken lässt sich gegen die Entmischungshypothese vorbringen. Wir sahen früher, dass auch die Neutralsalz- oder die Alkoholfällung der Eiweisskörper und anderer hydrophiler Kolloide als eine Entmischung aufgefasst werden darf, dass es auch dort zu einer tropfenförmigen Abscheidung einer festen Phase kommt, welche die verschiedenen Bestandteile des Systems in sich enthält (S. 242), und es fragt sich daher, wie man oder ob man diese Entmischung gegen den Vorgang der Gallertenbildung überhaupt abgrenzen soll. Eine bestimmte Entscheidung ist wohl vorderhand noch nicht

[1]) Zeitschr. f. anorg. Chemie, **13, 14, 20** (1897—1899).

möglich. Auf alle Fälle bleibt aber die wichtige Tatsache bestehen, dass zwar Ausfloekung und Gallertenbildung vielfach von den gleichen Faktoren bestimmt sind, dass aber auch deutliche Differenzen in den Entstehungsbedingungen und Verwandlungsfähigkeiten bestehen.

Hofmeister, welcher mit seinen Untersuchungen das ganze, so ungemein fruchtbar gewordene Studium der Wirkungen der Neutralsalze auf die organischen Kolloide inaugurierte, stellte zum ersten Male fest[1]), dass die Anionen sich in die nun schon oft genannte Reihe SO_4 (Tartrat, Citrat), CH_3COO, Cl, NO_3, Br ordnen lassen, welche ihren Einfluss geradeso bei der Fällung von Eiweisskörpern, wie bei der Quellung von Gelatineseheiben zum Ausdruck bringt. In derselben Reihenfolge verrücken die Ionen auch den Schmelz-, resp. Erstarrungspunkt der Gelatine [Pauli[2]), v. Schroeder[3])]. Somit kommen also die Vorgänge der Aussalzung der hydrophilen Kolloide und die Vorgänge der Bildung, der Quellung und der Entquellung der Gallerten in dieselbe Rubrik mit den Erscheinungen der Löslichkeitsbeeinflussung durch die Neutralzalze. Und gerade die an den Gallerten beobachteten Tatsachen dokumentieren zum Teil eine besonders nahe Verwandtschaft zwischen den Wirkungen der Neutralsalze auf die echt gelösten und die hier in Frage kommenden kolloidal gelösten Stoffe. In ihrem Verhalten gegenüber der gewöhnlichen, aus Wasser und Gelatine gebildeten Gallerte bilden nämlich die genannten Anionen in ziemlich weiten Konzentrationsgrenzen zwei getrennte Gruppen; Sulfat, Tartrat und Citrat, weniger Acetat bringen die Gallerte zum Schrumpfen, Chlorid, Nitrat und Bromid zum Quellen, und geradeso wirken die Anionen, wie ich früher schon erwähnte (S. 245, Anm.), in entgegengesetzter Richtung bei der Inversion von Rohrzucker und bei der Esterspaltung mit Säure; SO_4 verlangsamt, Br und NO_3 beschleunigen, Cl nimmt eine Grenzstellung ein. Die Bedeutung der Kationen tritt hier mehr in den Hintergrund. Das Schema 4, S. 247 (Fig. 28), verdeutlicht diese Verhältnisse.

Dennoch konnten Pauli und Rona[4]) auf eine ganze Reihe von Tatsachen hinweisen, welche gegen die Identifizierung der gallertigen und der flockigen Entmischung der kolloidalen Lösungen sprechen. Nicht nur, dass Fällung und Gelatinierung vielfach unabhängig voneinander bei verschie-

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **25**, 13 (1888) u. **28**, 210 (1891).

[2]) Pflügers Arch. **71**, 333 (1898), Hofmeisters Beitr. **2**, 1 (1902).

[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 75 (1903). Siehe auch: Spiro, Hofmeisters Beitr. **5**, 276 (1904); Wolfgang Ostwald, Pflügers Arch. **108**, 563 (1905) u. **109**, 277 (1905).

[4]) Hofmeisters Beitr. **2**, 1 (1902).

denen Salzkonzentrationen einsetzen; es sind auch verschiedene Mittel bekannt, welche den einen Prozess begünstigen, während sie den andern hemmen. So erzeugt in einer Gallerte, die aus Wasser, Gelatine und Kochsalz besteht, eine Anreicherung von Kochsalz bei Erreichung einer ganz bestimmten Konzentration innerhalb der klaren Masse eine deutliche flockige Fällung, genau wie in der kolloidalen Lösung. Und während Traubenzucker und Rohrzucker Gelatine schrumpfen machen und ihren Schmelzpunkt erhöhen, wirken sie der Fällung der Gelatine durch die Elektrolyte entgegen.

Durch künftige Untersuchungen wird also das Verhältnis der Quellungs- und der Fällungserscheinungen bei den Kolloiden zu den Erscheinungen der Entmischungen in echten Lösungen noch genauer festzustellen sein, als es heute möglich ist. Auch sonst ist noch eine grosse Zahl von Tatsachen der besseren Erklärung bedürftig. An und für sich widerspricht es ja z. B. auch durchaus dem gewöhnlichen Gang der Dinge bei den Entmischungen, dass das Heterogenwerden ein irreversibler Prozess ist, wie es von der Bildung vieler Netzstrukturen gesagt wurde. Aber in dieser Hinsicht ist die Tatsache von grossem theoretischen Interesse, dass nach Corin, Bérard und Ansiaux[1]) die bei langsamem Erwärmen in Blutserum oder Hühnereiweisslösungen entstehenden Koagula beim sofortigen Abkühlen sich wieder lösen können (siehe auch S. 238). —

Diffusion und chemische Reaktion in Gallerten.

Zum Schluss sei noch eine Gruppe von Tatsachen kurz erwähnt, welche über die Beweglichkeit und Reaktionsfähigkeit chemischer Verbindungen in gallertartigen Substraten Aufschluss gibt. Aus den Untersuchungen von Reformatsky[2]) und Levi[3]) geht hervor, dass sich nicht bloss, was seit langem bekannt ist, chemische Reaktionen innerhalb von Gallerten abspielen können, sondern dass auch deren Reaktionsgeschwindigkeit gar keine Verzögerung erfährt; die Esterkatalyse durch Säure verläuft in einer 1·25%igen Gallerte von Agar, die Rohrzuckerinversion in einer 1%igen Kieselsäure gerade so rasch, wie in reinem Wasser. Was die Diffusionsvorgänge in den Gallerten anlangt, so ergeben die Beobachtungen von Voigtländer[4]), von Morse und Pierce[5]), von Kurt Meyer[6]), Bechhold und Ziegler[7]) u. a., dass die in gleichen

[1]) Bull. de l'Acad. roy. des sciences de Belgique 1888 u. 1891.
[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **7**, 34 (1891).
[3]) Gazetta chimica italiana **30**, 64 (1900).
[4]) Zeitschr. f. physik. Chemie **3**, 316 (1899).
[5]) Ebenda **45**, 589 (1903). [6]) Hofmeisters Beitr. **7**, 393 (1905).
[7]) Zeitschr. f. physik. Chemie **56**, 105 (1906).

Zeiten durch die Querschnittseinheit von Wasser und von Gallerte diffundierenden Mengen echt gelöster Substanzen nicht erheblich differieren, dass sich aber immerhin doch ein hemmender Einfluss der Gallerte in einer deutlichen Verkürzung des „Diffusionsweges“ geltend macht, d. h. derjenigen Strecke, über welche hin die diffundierende Substanz in maximo in einer gewissen Zeit vorzudringen vermag. Hinzu kommt, dass nach einigen neuerdings von Bechhold und Ziegler gemachten Beobachtungen auch die Durchlässigkeit einer Gallerte durch verschiedene Beimengungen beeinflusst werden kann. So lehrt die folgende Tabelle, dass die Durchlässigkeit von Gelatine- und Agar-Gallertschichten für Farbstoffe durch den Zusatz von Na_2SO_4, von Traubenzucker, von Glycerin und von Alkohol vermindert, durch den Zusatz von Harnstoff vergrössert wird. Man könnte meinen, diese Erscheinungen mit einer entsprechenden Schrumpfung oder Aufquellung der Gallerten durch die Zusätze in direkten Zusammenhang bringen zu können; indessen lehren die 4. und 5. Kolonne der Tabelle, in denen die Minuszeichen die Verminderung der Schmelzbarkeit (als Mass der Schrumpfung), die Pluszeichen deren Vermehrung (als Mass der Quellung) bedeuten, dass das nicht angängig ist.

Zusätze	Durchlässigkeit		Schmelzbarkeit	
	Gelatine	Agar	Gelatine	Agar
Na_2SO_4	—	—	—	—
Traubenzucker	—	—	—	+
Glycerin	—	—	—	+
Alkohol	—	—	+	+
Harnstoff	+	+	+	+

Mit diesen Einflüssen von Zusätzen auf die Durchlässigkeit hängt es dann wohl auch zusammen, dass bei Substanzen, deren Diffusionsgeschwindigkeit in Wasser gleich gross ist, der „Diffusionsweg“ in Gelatine doch verschieden sein kann. So zeigt sich, dass $NaCl$ leichter als $NaBr$ und dieses leichter als NaJ in Gelatine vordringt, obgleich, nach den Ionengeschwindigkeiten zu urteilen (S. 87), alle drei Salze gleich rasch diffundieren[1]).

Über die Diffusion der Kolloide durch Gallerten ist schon früher das Nötige gesagt (S. 206).

[1]) K. Meyer, Hofmeisters Beitr. 7, 393 (1905).

Achtes Kapitel.

Die Wirkungen reiner Elektrolytlösungen.

Die Nahrungsstoffe bestehen bekanntlich aus den Hauptgruppen der Eiweisskörper, Kohlenhydrate, Fette, Salze und Wasser. Davon repräsentiert das Wasser das Reaktionsmedium, ohne welches, gerade so wie viele chemische Reaktionen, auch die im lebenden Körper sich abspielenden unmöglich sind, und welches wegen einiger notwendiger Verluste durch die Haut, die Atmungsorgane, die Nieren fort und fort von neuem zugeführt werden muss. Eiweisskörper, Kohlenhydrate und Fette geben durch ihre Spaltung und Oxydation die nötige freie und gebundene Energie her. Allein die Bedeutung der Salze erscheint zunächst rätselhaft. Mit der Feststellung, dass sie stets durch eine Reihe von Sekreten und Exkreten, wie Milch, Schweiss, Sperma, Harn, Fäzes, abgegeben werden, ist die Frage natürlich nicht erledigt; selbst wenn man diese Abgaben mit dem starken Verbrauch von Zellen in Zusammenhang bringt, welche von Jugend auf gewisse Salze enthalten, und deren Ersatz durch neue Zellen demnach auch einen Salzbedarf erzeugt, bleibt ja die Frage offen, wozu den Zellen die Salze dienen. Wie das Kochsalz oder das Kaliumchlorid in den Körper eingeführt wird, so kommt es auch wieder aus ihm heraus, es passiert also unverändert den Körper; dennoch haben unanfechtbare Versuche gezeigt, dass die Salze nötig sind. Nicht bloss, wie seit Liebig feststand, für die Pflanzen. Sondern auch für das höhere Tier zeigte Forster[1]) schon vor mehr als 30 Jahren durch sein klassisches Experiment an Hunden, welche, mit annähernd salzfreier Kost reichlich genährt, rasch zugrunde gingen, dass ohne Salze das Leben nicht bestehen kann. Es ist kein Wunder, dass man diese Tatsache des Bedarfs zunächst an die gut begründeten Vorstellungen über den Sinn der Zersetzung der organischen Nahrungsstoffe anzuschliessen versucht hat, und dass deshalb seit langem von vielen Medizinern und Physiologen von den „organischen Bindungen der Salze“ in den Zellen wie von etwas Selbstverständlichem geredet wird; denn so erscheint ja die Notwendigkeit der Salze sofort plausibel, wenn man sie sich zur Bildung besonderer und wichtiger intermediärer Komponenten des Stoffwechsels verwendet denkt. Indessen fehlt diesem blossen Analogieschluss jede tatsächliche Unterlage, und die in den allerletzten Jahren von der physikalischen Chemie neu angefachten

[1]) Zeitschr. f. Biol. 9, 297 u. 369 (1873).

Forschungen über die Physiologie der Salze haben denn auch gelehrt, wie die Bedeutung der Salze in einer ganz anderen Richtung zu suchen ist, als man bisher meinte.

Beziehungen der Kolloide und Salze im Organismus zueinander.

Der Biologe unterscheidet bekanntlich im Gegensatz zu den anderen Naturforschern neben den drei gewöhnlichen noch einen vierten Aggregatzustand, den „festflüssigen" oder „halbflüssigen"[1]), welcher das Protoplasma kennzeichnen soll, und seit langem bezieht man ihn auf den für den Organismus überaus charakteristischen reichen Besitz an Kolloiden. Wir haben nun im vorangegangenen Kapitel deren Eigenschaften kennen gelernt und ihre hervorstechendsten Merkmale in den Beziehungen zu den Salzen oder allgemeiner, zu den Elektrolyten gefunden. Diese physikalische Chemie der Kolloide, deren wesentliche Stücke noch keine 10 Jahre alt sind, schafft mit einem Schlage Licht sowohl in der bis dahin nur zum Teil beantworteten Frage nach der Bedeutung der Kolloide, wie in der nach der Bedeutung der Salze für den Organismus. Ein grosser Teil der Bedeutung beider, der Kolloide, wie der Salze, liegt in ihren gegenseitigen Beziehungen zueinander.

Wir wollen im folgenden die beweisenden Tatsachen Revue passieren lassen. Es handelt sich dabei ganz vorwiegend um Experimente, in welchen die funktionellen Änderungen studiert werden, welche durch die Änderung im Elektrolytgehalt in der Umgebung der Zellen herbeigeführt werden. Erfährt man dies, so wird man gemäss den früheren Auseinandersetzungen natürlich sofort die Frage aufwerfen, wie denn ein Effekt, der sich im funktionellen Verhalten äussern soll, bei den Salzen möglich sein kann, wo doch nachgewiesen wurde, dass das Gros der Zellen durch die Plasmahaut vollständig oder wenigstens sehr stark gegen das Eindringen von Salzen von aussen geschützt ist. In der Tat wird es sich zeigen, dass mindestens ein Teil der Salzwirkungen nur in einer Einwirkung auf die oberflächliche Plasmahaut bestehen kann, welche für sich genügt, um funktionelle Alterationen nach sich zu ziehen.

Ich beginne mit einer Gruppe von Elektrolyten, welche für den Physiologen nur von untergeordneter Bedeutung ist und mehr den Pharmakologen und Mediziner interessiert. Ich erwähne sie an dieser Stelle aber deswegen, weil sie sich gut dafür eignet, das Verhältnis der Protoplastenkolloide zu den Ionen zunächst einmal zu exemplifizieren.

Es ist ein sehr landläufiges Faktum, dass die Schwermetallsalze,

[1]) Siehe dazu: E. Brücke, Die Elementarorganismen, Sitzungsber. d. Wien. Akad. **44**, 385 (1861). Nägeli u. Schwendener, Das Mikroskop. 2. Aufl. S. 548 (1877).

Die Elektrolyte wirken primär auf die Plasmahautkolloide.

die Säuren und Laugen Protoplasmagifte sind; man darf nun, glaube ich, behaupten, dass der Sitz ihres primären Angriffes in den meisten Fällen die Plasmahaut mit ihren Kolloiden (Eiweiss und Lecithin) ist. Wenn freilich einmal die Plasmahaut desorganisiert ist, dann werden auch Wirkungen im Innern des Protoplasmas folgen, welche keineswegs bloss Reaktionen mit den Kolloiden zu sein brauchen; man denke ja nur an den Einfluss der Wasserstoff- und der Hydroxylionen auf so viele hydrolytische Spaltungen! Den Beweis für den unmittelbaren Angriff auf die Plasmahautkolloide erblicke ich aber in folgenden drei noch näher zu erörternden Fakten: 1. hängt die Kataphorese ganzer suspendierter Zellen, geradeso wie die der Kolloidpartikel, speziell der Plasmahautkolloide, von den Elektrolyten des Suspensionsmittels ab; 2. zeigen sich die Elektrolytwirkungen gegenüber den Zellen, geradeso wie gegenüber den Kolloiden, von Dissoziationsgrad, Wanderungsgeschwindigkeit, Wertigkeit und Lösungstension abhängig; 3. erleidet der Angriff stark dissoziierter Elektrolyte auf das Protoplasteninnere, offenbar durch die Zwischenschaltung der primär zu überwindenden Plasmahaut, im Vergleich zu gewissen schwächer dissoziierten, aber lipoidlöslichen Elektrolyten eine Verzögerung.

Was den ersten Punkt anlangt, so habe ich[1]) gezeigt, dass die roten und weissen Blutkörperchen vom Menschen und vom Frosch, welche in den Lösungen von Rohrzucker oder von den Neutralsalzen der Alkalien und Erdalkalien suspendiert sind, im Potentialgefälle zur Anode wandern; dasselbe gilt für Hefezellen[2]), für Bakterien[3]) und für Spermatozoen[4]). Ich führe diese Tatsache darauf zurück, dass die Plasmahautkolloide Eiweiss und Lecithin ebenfalls gewöhnlich anodische Konvektion zeigen (siehe S. 243 u. 306). Die Richtung der Kataphorese kehrt sich um, sobald man dem Suspensionsmittel der Blutkörperchen oder der Hefe kleine Mengen von Säure, von Kupfer-, Silber-, Eisen- oder Aluminiumsalz zusetzt[5]), geradeso wie auch Eiweiss und Lecithin durch diese Stoffe positiviert werden[6]).

---

[1]) Höber, Pflügers Arch. **101**, 607 (1904) u. **102**, 196 (1904).

[2]) Noch nicht veröffentlichte Versuche.

[3]) Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 385 (1904).

[4]) Lillie, American Journ. of physiol. 8, 273 (1903). Die Angabe des Verf., dass manche rote und weisse Blutkörperchen vom Frosch positiv sind, kann ich nicht bestätigen.

[5]) Die Salze des Zinks und Kadmiums bewirken ein sehr merkwürdiges Verhalten der Blutkörperchen; bei mittleren Konzentrationen sind diese kathodisch, bei grösseren werden sie wieder anodisch (nach nicht veröffentlichten Untersuchungen).

[6]) Höber, l. c.

Dissoziationsgrad und Giftigkeit der Schwermetallsalze.

Zum Beweis der zwei andern aufgestellten Sätze will ich besonders einige Experimente über die Messung der Desinfektionskraft der anorganischen Verbindungen anführen, welche zeigen, dass im allgemeinen der Dissoziationsgrad der Schwermetallsalze für ihren Wirkungsgrad entscheidend ist. Paul und Krönig[1]) wählten zur Beurteilung der Desinfizienzien die Sporen des Milzbrandbazillus; zwar sind diese nicht so empfindlich wie die vegetativen Formen, die schon extrem verdünnte Lösungen der Gifte nicht vertragen; dafür bietet aber die notwendige Benutzung stärkerer Lösungen gerade den Vorteil, dass die Unterschiede im Gehalt äquivalenter Lösungen an Ionen und an undissoziierten Molekülen, also die Unterschiede im Dissoziationsgrad viel ausgesprochener sind, als bei unendlich schwachen Lösungen. Es lässt sich also viel leichter entscheiden, ob als Gifte die Ionen oder die neutralen Moleküle fungieren.

Mit den Quecksilbersalzen erhält man folgende Resultate, welche in derjenigen Anzahl von Bakterienkolonien ausgedrückt sind, die nach gleich langer Einwirkung der Salze auf ungefähr gleiche Quanta Sporen auf Agar noch zur Entwicklung kommen:

$HgCl_2$	1 Mol:	64	Liter	nach	20	Min.	7	Kol.	nach 85 Min.	0 Kol.
$HgBr_2$	„	64	„	„	„		34	„	„ „	0 „
$HgCy_2$	„	16	„	„	„		∞	„	„ „	33 „

Da von den drei Salzen das Chlorid am stärksten, das Cyanid am schwächsten dissoziiert ist, so kann man behaupten, dass der Desinfektionswert sich nicht nach dem Gesamtquecksilbergehalt richtet, sondern nach dem Gehalt an Quecksilberionen.

Wir wollen diesen Satz wegen einiger scheinbarer Ausnahmen, von denen weiterhin die Rede sein wird, zunächst noch etwas reichlicher illustrieren.

Dissoziation und Giftigkeit komplexer Schwermetallsalze.

Will man neben Chlorid, Bromid und Cyanid auch das schwer lösliche Jodid mit in den Kreis der Untersuchungen ziehen, so muss man es erst durch Überführung in eine löslichere komplexe Verbindung verwendbar machen. Fügt man zu einem Mol HgJ_2 zwei Mole KJ, so entsteht das komplexe Salz K_2HgJ_4, das nun natürlich nicht direkt mit den schon angeführten Salzen zu vergleichen ist; sondern auch diese müssen in die entsprechenden Körper K_2HgCl_4, K_2HgBr_4 und K_2HgCy_4 umgewandelt werden.

Man kann sich fragen, was man denn eigentlich für Eigenschaften an diesen neu gebildeten Salzen misst, in welcher Form das Queck-

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **12**, 414 (1896). Zeitschr. f. Hygiene **25**, 1 (1897).

silber in ihnen enthalten ist, was der Zusatz von KCl mit der Löslichkeitserhöhung von $HgCl_2$ zu tun hat, wo man doch eher das Umgekehrte, eine Verminderung der Löslichkeit durch Zurückdrängung der Dissoziation durch das gleichnamige Ion Cl^- erwarten sollte.

Wenn man Jodionen zu einer gesättigten Lösung von HgJ_2 gibt, dann verbinden sich die Ionen mit HgJ_2-Molekülen zu den komplexen Ionen $HgJ_4^=$; das Gleichgewicht in der Lösung ist gestört: entweder löst sich Bodenkörper auf, wenn die Lösung mit festem HgJ_2 in Berührung ist — die Löslichkeit des HgJ_2 nimmt also durch den Zusatz zu —, oder Hg- und Jodionen treten zu undissoziierten Molekülen zusammen. Das Quecksilber ist nun eine Komponente des Anions geworden. Auf dieses merkwürdige atypische Verhalten wurde zuerst, in den fünfziger Jahren schon, Hittorf aufmerksam bei seinen grundlegenden Untersuchungen über die Überführungszahlen; denn er bemerkte, dass, ebenso wie hier das Quecksilber, im Silbercyankalium $K^+AgCy_2^=$ das Silber, im Natriumplatinchlorid $Na_2^{++}PtCl_6^=$ das Platin, statt wie gewöhnlich zur Kathode, zur Anode wandern. Und auch bei der Bildung dieser Komplexverbindungen wird die Löslichkeit der einen Komponente durch den Zusatz der anderen erhöht. Eines der bekanntesten Beispiele in dieser Hinsicht ist die Lösung von Silberchlorid in Ammoniak. Das Löslichkeitsprodukt $c_{Ag} . c_{Cl}$ ist so klein, dass nur Spuren von $AgCl$ sich in Wasser lösen können. Aber die NH_3-Moleküle fangen die Ag-Ionen fort, es bilden sich die Ionen $Ag(NH_3)_2^+$; und mit immer neu sich bildenden Ag-Ionen geschieht immer dasselbe. Oder: es löst sich das fast unlösliche Ferrohydroxyd in Cyankalium, indem die Ferroionen Fe^{++} sich mit 6 CN^- zu den bekannten Ferrocyanionen $Fe(CN)_6^=$ vereinigen.

Wenn bloss in dieser Weise die Komplexbildung erfolgte, dann hätte deren Begünstigung in den Versuchen über Desinfektion durch Quecksilberionen nicht gerade viel Sinn: denn eben die Quecksilberionen würden dann ja in der Lösung ausgeschaltet. Aber die komplexen Ionen sind selbst wieder elektrolytisch dissoziiert, die freien Metallionen treten also neben den zusammengesetzten auf. Man kann das aus sehr vielen Erscheinungen schliessen. Z. B. aus dem Verhalten der verschiedenen Silberhalogenide gegenüber dem Ammoniak. Chlorsilber löst sich in ihm auf, Jodsilber nicht. Offenbar hängt das damit zusammen, dass das Löslichkeitsprodukt $c_{Ag} . c_{Cl}$ zwar klein, aber immerhin viel grösser als das Produkt $c_{Ag} . c_J$ ist. Wenn man nun in einer Lösung $Ag(NH_3)_2^+$-Ionen hat, so dissoziieren diese so viele Ag^+-Ionen ab, dass das Ionenprodukt $c_{Ag} . c_J$ von vornherein überschritten ist, also Jodionen

nicht noch nebenher existieren können; dagegen ist das Produkt $c_{Ag} \cdot c_{Cl}$ durch die Ag^+-Ionen in der Lösung eines komplexen Silberammoniaksalzes nicht erreicht. Oder man kann die sekundäre Dissoziation dieser Silberverbindungen auch daraus ableiten, dass Ammoniakzusatz deren Löslichkeit erhöht; offenbar, weil die Abspaltung der Ag^+-Ionen dem Massenwirkungsgesetz entsprechend durch einen Überschuss von NH_3 verringert wird[1]).

Auch die komplexen Anionen der Quecksilberverbindungen dissoziieren freie Metallionen, also Hg^{++}, ab, und aus leicht begreiflichen Gründen in Mengen, die denen proportional sind, die die einfachen Salze abspalten. Daher lässt sich in der vorher genannten Weise, durch Bildung der komplexen Salze, die Wirkung der Quecksilberionen weiter prüfen. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle enthalten:

K_4HgCl_4	1 Mol: 16 Liter	nach 90 Min.	0 Kol.
K_2HgBr_4	„	„ „	5 „
K_2HgJ_4	„	„ „	389 „
K_2HgCy_4	„	„ „	1035 „

Gerade aus der Existenz der sekundären Dissoziation folgt aber auch, dass, wenn die Komplexbildung durch Begünstigung der Löslichkeit in bestimmten Fällen gewisse Vorteile bietet, der Zusatz des komplexbildenden zu dem einfachen Metallsalz in immer steigender Menge durch Zurückdrängung der Dissoziation doch schliesslich ungünstig wirken muss. Die Hg-Ionen, die das Salz Na_2HgCl_4 abdissoziiert, müssen schliesslich fast verschwinden, wenn mehr und mehr $NaCl$ mit aufgelöst wird; und das äussert sich dann in der verminderten Desinfektionskraft solcher Lösungen:

$HgCl_2$	1 Mol: 16 Liter	nach 6 Min.	8 Kol.
„ $+ NaCl$	„	„ „	32 „
„ $+ 2\,NaCl$	„	„ „	124 „
„ $+ 4\,NaCl$	„	„ „	382 „
„ $+ 10\,NaCl$	„	„ „	1087 „

Die Desinfektionskraft nimmt also rapide durch den Chlorionenzusatz ab.

Aus alle dem folgt wieder, dass es die Hg-Ionen sind, die desinfizieren, dass es also nicht, wie man gewöhnlich annimmt, auf den gesamten Quecksilbergehalt der toxischen Lösungen ankommt, sondern nur auf den Ionengehalt.

Was für Quecksilberverbindungen gilt, gilt ganz in der gleichen

[1]) Bodländer u. Fittig, Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 597 (1902).

Weise für andere Schwermetallsalze. Das Nitrat, Chlorat und Acetat des Silbers, das benzolsulfosaure und kieselfluorwasserstoffsaure Silber sind deshalb gute Desinfizienzien, weil sie stark dissoziiert sind; das Silberthiosulfat und das Argentamin dagegen als schlechte Leiter auch nur von schwacher Wirkung (Paul und Krönig). Das Sulfat, Chlorid und Acetat des Kupfers hemmen das Wachstum von Lupinenkeimlingen und töten sie schon, wenn nur $^1/_{51200}$ Mol in einem Liter Wasser enthalten sind; von der komplexen, wenige Cu++-Ionen bildenden Verbindung, die der Zusammensetzung $1\,CuSO_4 + 1\,C_{12}H_{22}O_{11} + 3\,KOH$ entspricht[1]), kann dagegen bis zu $^1/_{400}$ Mol im Liter Lösung enthalten sein, und Giftwirkungen machen sich gerade erst bemerklich (Kahlenberg und True)[2]).

Der Einfluss der Lipoidlöslichkeit auf die Giftigkeit.

Nach diesen eindeutigen Resultaten in betreff der Frage nach der Wirksamkeit von Ionen ist es nun zunächst überraschend, dass Paul und Krönig konstatierten, dass das Nitrat, Sulfat und Acetat des Quecksilbers, obgleich sie viel stärker dissoziiert sind, als die vorher genannten Halogenide, viel schlechtere Desinfizienzien sind als diese:

$HgCl_2$	1 Mol: 16 Liter	nach 6 Min.	43 Kol.	nach 30 Min.	0 Kol.
$Hg(NO_3)_2 + HNO_3$	„	„	2000 „	„	560 „
$HgSO_4 + 4H_2SO_4$	„	„	1800 „	„	592 „
$Hg(C_2H_3O_2) + C_2H_4O_2$	„	„	2737 „	„	1294 „

Hier in dieser offenbaren Ausnahme von der bisher bestätigten Regel dokumentiert sich meiner Meinung nach unzweifelhaft, dass bei dem Vergiftungsprozess die Plasmahaut eine gewisse Rolle spielt. Von den vier genannten Salzen ist allein das Chlorid lipoidlöslich; es braucht also nicht, wie die anderen, zunächst an der Sporenoberfläche Halt zu machen, sondern dringt sofort ins Protoplasteninnere vor, während die stark dissoziierten Salze, deren Ionen in den Lipoiden unlöslich sind (S. 171), das Protoplasma erst töten können, nachdem die Oberfläche destruiert ist.

Dissoziationsgrad und protrahierte Einwirkung der Schwermetallsalze.

Der Versuch steht also keineswegs durchaus mit dem Früheren im Widerspruch; vielmehr zeigt er uns, dass es offenbar für die Desinfektionskraft einer Lösung nicht bloss auf ihre Zusammensetzung ankommen kann, sondern dass jedenfalls auch ein Zeitfaktor in dem ganzen Vorgang mit darin stecken muss. In der Tat ist leicht zu zeigen, dass die auf den Ionengehalt zurückgeführten Wirkungsdifferenzen bei den einzelnen Salzen deutlich nur bei zeitlich begrenzter Einwirkung

[1]) Kahlenberg, Zeitschr. f. physik. Chemie 8, 587 u. 608 (1891).
[2]) Botanical Gazette 22, 81 (1896).

hervortreten; die Nichtbeachtung dieses zeitlichen Momentes hat schon mehrmals zu Einsprüchen gegen die Allgemeingültigkeit der Paul-Krönigschen Angaben geführt. Wenn z. B. Stevens[1]) und Clark[2]) finden, dass für die Hemmung des Wachstums von Penicillium, Aspergillus und anderen Pilzen es weniger auf die Dissoziation als auf den Gesamtgehalt des Giftes ankommt, wenn Paul und Krönig selbst finden, dass hinsichtlich der Entwicklungshemmung von Milzbrandsporen, die in Lösungen auskeimen sollen, $HgCl_2$ und $HgCy_2$ trotz der Verschiedenheit der Dissoziation einander gleichwertig sind, so liegt das daran, dass in solchen zum Unterschied von den vorher genannten Versuchen wenige giftige Ionen in der Lösung eines schlecht leitenden Salzes Gelegenheit erhalten, in langer Zeit denselben Schaden anzurichten, den viele in der Lösung eines stark dissoziierten in kurzer Zeit bewirken. Zugrunde gehen die Milzbrandsporen in einer $Hg(NO_3)_2$-Lösung so gut wie in einer äquivalenten Lösung von $HgCl_2$; nur dauert es verschieden lange[3]). — Wenn es einem daher darauf ankommt, die Wirkung eines Metallions recht allmählich aufkommen zu lassen, dann wendet man am besten recht schwach dissoziierte Verbindungen an. Die Pharmakologen haben das auch schon seit langem unbewusst getan; wegen der milden Wirkung sind die schwach dissoziierten Verbindungen überhaupt in Gebrauch gekommen. Aber den Sinn ihrer Anwendung hat man erst hinterher bei der physikalisch-chemischen Analyse entdeckt. Der erste, der den Zusammenhang mit der elektrolytischen Dissoziation einsah, war Dreser[4]). Er untersuchte unter anderem die Hemmung der Hefegärung durch die gleichen Mengen verschieden gebundenen Quecksilbers, durch Quecksilberrhodanid und -cyanid und durch Kaliumquecksilberthiosulfat; er fand, dass letzteres viel weniger giftig war, als die Rhodan- und Cyanverbindung, und führte dann mit Recht für die schwache Wirkung des Thiosulfats dessen Dissoziation in die Ionen $K^+ + K^+ + Hg(S_2O_3)_2^{=}$, also den geringfügigen Gehalt von Hg-Ionen ins Feld, der erst aus der sekundären Dissoziation des komplexen $Hg(S_2O_3)_2^{=}$-Ions resultiert. —

Dissoziationsgrad, Lipoidlöslichkeit und Giftigkeit der Säuren und Laugen.

Prinzipiell geradeso wie die Schwermetallsalze verhalten sich auch die Säuren. Entscheidend für ihre Giftwirkung ist in erster Linie ihr Dissoziationsgrad; daher deckt sich ungefähr die Reihenfolge der Giftigkeit mit der Reihenfolge der Stärke, also der Dissoziationskon-

[1]) Botanical Gazette 26, 377 (1898).
[2]) Botanical Gazette 28, 289 (1899) u. Journ. of physic. chemistry 3, 263 (1899).
[3]) Siehe darüber: Paul, Zeitschr. f. physik. Chemie 37, 754 (1901).
[4]) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 32, 456 (1893).

stanten[1]), und daher wirken gleich stark dissoziierende Säuren, wie etwa die starken anorganischen Säuren, in äquivalenten Konzentrationen ungefähr gleich. Damit ist aber auch zugleich gesagt, dass die Anionen ziemlich irrelevant sind, dass also die Säuren durch die Wasserstoffionen wirken, wie die Schwermetallsalze durch die Metallionen. Jedoch genaue quantitative Versuche lehren, dass auch hier wieder die Verhältnisse etwas komplizierter liegen. Es ist einer ganzen Anzahl von Untersuchern[2]) aufgefallen, dass, wenn auch die Giftigkeit der Säuren mit ihrer Stärke steigt, doch keineswegs ein Parallelismus zwischen beiden Werten vorhanden ist: vielmehr wirken die schwachen Säuren erheblich toxischer, als es ihrer Stärke entspricht. Zur Illustrierung gebe ich die folgende Tabelle nach Barratt, welche in der ersten Zahlenkolumne die Säurekonzentrationen enthält, die Paramäcien innerhalb der ersten halben Stunde der Einwirkung abtöten, in der zweiten Kolumne die zugehörigen H^+-Konzentrationen:

	Letale Äquivalent-Konzentration $\times 10^3$	H^+-Konzentration $\times 10^4$
Salzsäure	0·2	2
Salpetersäure	0·2	2
Schwefelsäure	0·2	2
Ameisensäure	0·1	0·75
Milchsäure	0·1	0·68
Essigsäure	0·2	0·52
Kohlensäure	14	0·67
Borsäure	450	0·27

Man sieht, wie Essigsäure ca. viermal, Borsäure ca. achtmal so giftig ist, als man, nach den Wasserstoffionen geurteilt, erwarten sollte. Die einfache Erklärung für diese Anomalien ist von Overton[3]) gegeben; sie besteht darin, dass die Plasmahaut für die undissoziierten Moleküle der organischen Säuren, welche meistens leicht in Äther sich lösen, sowie für Kohlensäure und Borsäure durchlässig ist. Das Verhältnis der schwachen zu den starken Säuren ist also genau das gleiche, wie zwischen dem schwach dissoziierten Sublimat und den Quecksilbersalzen

[1]) Grützner, Chemische Reizung sensibler Nerven: Pflügers Arch. **58**, 69 (1894).

[2]) Grützner, l. c. Untersuchungen an Pflanzenkeimlingen: Kahlenberg u. True, Botanical Gazette **22**, 1 (1896); Heald, ebenda **22**, 125 (1896); True, American Journ. of Science **9**; Kahlenberg u. Austin, Journ. of physic. Chem. **4**, 76 (1900). Unters. an Schimmelpilzen: Clark, Botanical Gazette **28**, 289 (1899). Unters. an Paramäcien: Barratt, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **4**, 438 (1904). Unters. an Muskeln: J. Loeb, Pflügers Arch. **69**, 1 (1897) u. **71**, 457 (1898).

[3]) Pflügers Arch. **92**, 115 (1902).

der anderen anorganischen Säuren. Wir stossen also abermals auf das Faktum, dass die meisten giftigen Elektrolyte zunächst an der Zelloberfläche Halt machen und sie destruieren und erst dann weiter ins Innere vordringen.

Das vollkommene Analogon zu den Säuren sind die Laugen. Sie wirken durch ihre Hydroxylionen, da die äquivalenten Lösungen der gleich stark dissoziierten Hydroxyde des *K*, *Na*, *Li*, *Ca*, *Sr* und *Ba* gleich toxisch sind[1]). Eine Ausnahme bildet nur das Ammoniumhydroxyd, das trotz erheblich schwächerer Dissoziation häufig, besonders bei protrahierter Einwirkung, weit stärker wirkt, als man nach dem OH^--Gehalt der Lösung meinen sollte. Wiederum hat das seinen Grund in der Lipoidlöslichkeit des Ammoniaks.

Bezüglich ihrer Einwirkung auf die Plasmahautkolloide spielen allerdings die Laugen eine andere Rolle als die zwei vorher erörterten Gruppen der Schwermetallsalze und der Säuren. Während letztere die anodische Plasmahaut durch Erzeugung von Fällungen mit Hilfe ihrer Kationen destruieren, erzeugen die Laugen umgekehrt mit Hilfe ihrer gleichsinnig geladenen Anionen eine Auflösung (siehe S. 243 u. 246; auch S. 175). Wenn man diese Veränderungen der Oberflächenschicht auch nicht direkt beobachten kann, so sind doch mindestens die Erscheinungen der Fällung einerseits, die der Auflösung andererseits an den Kolloiden im Innern der Zellen bekannte Tatsachen.

Schwermetallsalze, Säuren, Laugen als Kolloidreagenzien.

Fragt man schliesslich noch, warum gerade die genannten drei Gruppen von anorganischen Stoffen die Gifte bilden, so gibt die physikalische Chemie der Kolloide wenigstens einen Teil der Antwort. H^+- und OH^--Ionen verdanken ihren Einfluss auf die Kolloide, entsprechend den früher angegebenen Beobachtungen (S. 219), wohl hauptsächlich ihrer grossen Wanderungsgeschwindigkeit, die Schwermetallionen zum Teil ihrer Wertigkeit; dazu kommt bei diesen aber noch, wie wir gleich sehen werden, ihr elektrolytischer Lösungsdruck, welcher ja auch ihr Kolloidfällungsvermögen mitbestimmt (S. 221). Die folgende Tabelle enthält in der ersten Zahlenkolonne die früher als Mass der Lösungsdrucke eingeführten Elektrodenpotentiale nach Wilsmore (S. 140), die zweite Kolonne gibt diejenigen Normalkonzentrationen einiger Schwermetallsalze an, welche nach der Untersuchung von Mathews[2]) gerade ausreichend sind, die Entwicklung der befruchteten Eier eines kleinen Teleostiers, Fundulus heteroclitus, zu verhindern.

[1]) J. Loeb, Pflügers Arch. **69**, 1 (1897); Paul u. Krönig, Zeitschr. f. physik. Chemie **12**, 414 (1896); Barratt, Zeitschr. f. allgem. Physiol. **4**, 438 (1904).

[2]) American Journ. of physiol. **10**, 290 (1904).

Salz	Lösungsdruck in Volt	letale Minimalkonzentration	Salz	Lösungsdruck in Volt	letale Minimalkonzentration
$MnCl_2$	+ 0·798	$^1/_4$-norm.	$Pb(CH_3COO)_2$	— 0·129	$^1/_{5000}$-norm.
$[ZnCl_2]$	+ 0·493	$^1/_{800}$-norm.	$CuCl_2$	— 0·606	$^1/_{15000}$-norm.
$[CdCl_2]$	+ 0·143	$^1/_{12500}$-norm.	$HgCl_2$	— 1·027	$^1/_{50000}$-norm.
$FeCl_2$	+ 0·063	$^1/_{10}$-norm.	$AgNO_3$	— 1·048	$^1/_{90000}$-norm.
$CoCl_2$	— 0·045	$^1/_{12}$-norm.	$AuCl_3$	— 1·356	$^1/_{20000}$-norm.
$NiCl_2$	— 0·049	$^1/_{15}$-norm.			

Man sieht, dass, bis auf die zwei Ausnahmen $ZnCl_2$ und $CdCl_2$, die Giftigkeit den Lösungsdrucken der Ionen parallel läuft. Das Zinkchlorid verdankt seine erheblichere Toxizität wahrscheinlich der starken Hydrolyse, durch welche seine Lösungen sauer reagieren; die grössere Giftigkeit des Kadmiumchlorids wird man, glaube ich, auf Rechnung seiner bekannten, auffällig geringfügigen Dissoziation setzen dürfen, welche fast nur beim Sublimat ihresgleichen hat und, wie bei diesem, vermutlich auch mit Lipoidlöslichkeit verbunden sein wird.

Auch bei anderen Vergiftungen ordnen sich die Schwermetallsalze ungefähr in dieselbe Reihe, wie aus den Untersuchungen von Mathews[1]) an motorischen Froschnerven, von Kahlenberg und True[2]) und von Heald[3]) an Pflanzenkeimlingen hervorgeht. —

Ich gehe nun zu den weit wichtigeren Einflüssen der Alkali- und Erdalkalisalze auf die Zellfunktion über und beginne mit den Einwirkungen auf die Muskeln.

Wirkung der Alkali- und Erdalkalisalze auf die Muskeln.

Legt man Froschmuskeln in eine annähernd isotonische (6%ige) Rohrzuckerlösung, so verschwindet innerhalb kurzer Zeit (bei den dünnen, kleinen Muskeln der Hinterfüsse manchmal schon nach 10 Minuten) die direkte und die indirekte Erregbarkeit; dabei behalten die Muskeln fast ihr normales Aussehen und ihr normales Volumen, der Verlust der Erregbarkeit ist also keineswegs mit demjenigen zu vergleichen, den man durch Einlegen in reines Wasser erzeugen kann. Was der Rohrzucker leistet, das leisten beliebige andere indifferente Nichtleiter, wie Traubenzucker, Milchzucker, Mannit, Alanin, Asparagin, ebenfalls. Die Erregbarkeit ist aber nicht unwiederbringlich verloren gegangen; denn legt man die Muskeln für einige Zeit in isotonische Kochsalzlösung, so kehrt ihre normale Erregbarkeit wieder. Es erhebt sich natürlich die Frage, wie das zu erklären ist, vor allem, ob hier eine

[1]) American Journ. of physiol. **11**, 455 (1904).
[2]) Botanical Gazette **22**, 1 (1896).
[3]) Ebenda **22**, 125 (1896).

spezifische Wirkung des Kochsalzes vorliegt, oder ob andere Salze dieselben Dienste tun. Overton[1]) hat nun gezeigt, dass erstens das Kochsalz durch jedes beliebige indifferente anorganische oder organische Natriumsalz vertreten werden kann, dass zweitens die Muskeln ebenso lange, wie in der isotonischen Kochsalzlösung von 0·6—0·7%, auch in einer Lösung von 6% Rohrzucker + 0·1% *NaCl* erregbar bleiben, und dass drittens die Erregbarkeit der Muskeln nicht erst bei der *NaCl*-Konzentration Null erlischt, sondern dass ein Grenzwert von etwa 0·07% existiert. Hieraus ist der wichtige Schluss zu ziehen, dass die Anwesenheit einer bestimmten, geringfügigen Menge von Natriumionen eine zureichende Bedingung für die Kontraktionsfähigkeit der Froschmuskeln darstellt; welche Anionen mit dem Na^+ an den Muskel gelangen, ist im wesentlichen gleichgültig. Diese merkwürdige Tatsache kennzeichnet nun nicht etwa bloss den Muskel vom Frosch; schon vor Overton haben J. Loeb[2]) und seine Schüler Lingle[3]) und Moore[4]) gefunden, dass auch die kontraktilen Zellen der Meduse Gonionemus sowie die Muskulatur vom Schildkrötenherz und von den Lymphherzen vom Frosch in Nonelektrolytlösungen ihre Tätigkeit einstellen, ihre rhythmische Aktion in Kochsalzlösungen aber wieder beginnen; im ganzen Tierreich scheint es also zu den Funktionen der weit verbreiteten *Na*-Ionen zu gehören, die Muskelkontraktilität zu garantieren.

Die Notwendigkeit der *Na*-Ionen.

Natürlich fragt es sich nun, wie weit das Kochsalz durch andere Elektrolyte substituiert werden kann, umso mehr, da es nicht der einzige Elektrolyt in dem Milieu der Muskeln ist. Zur Beantwortung dieser Frage hat Overton[5]) systematisch die Einwirkung einer grossen Zahl von Alkali- und Erdalkalisalzen auf unerregbar gemachte Rohrzuckermuskeln vom Frosch studiert und gefunden, dass keines der in den Körpersäften vorkommenden Kationen das Na^+ zu vertreten vermag; zwar kehrt bei der Auswechslung der isotonischen Rohrzuckerlösung gegen eine Lösung, welche neben dem Rohrzucker kleine Mengen von $CaCl_2$ oder $MgCl_2$ enthält, eine Spur von träger, rein lokal auf die Reizstelle beschränkter Kontraktilität zurück, das ist aber auch alles, was bestenfalls zu erreichen ist; Kaliumsalze heben die in der Rohrzuckerlösung eingetretene Lähmung überhaupt nicht wieder auf. Man kann

Einfluss anderer Ionen auf die Kontraktilität.

[1]) Pflügers Arch. **92**, 346 (1902).
[2]) American Journ. of physiol. **3**, 383 (1900).
[3]) Ebenda **4**, 265 (1900).
[4]) Ebenda **4**, 386 (1900).
[5]) Pflügers Arch. **105**, 176 (1904).

also behaupten, dass die Erhaltung der Kontraktilität eine spezifische Funktion der Natriumionen ist. Die Untersuchung hat aber weiter gelehrt, dass es auch dem Körper fremde Salze gibt, durch die die erloschene Tätigkeit wieder wachgerufen werden kann; dabei zeigte sich, dass die die Kationen begleitenden Anionen keineswegs ganz irrelevant sind. Die wesentlichsten Ergebnisse rubriziere ich zunächst in der folgenden Tabelle, in welcher durch Pluszeichen die Fähigkeit, durch Minuszeichen die Unfähigkeit bezeichnet ist, Rohrzuckermuskeln wieder kontraktil zu machen:

	K	*Rb*	NH_4	*Cs*	*Na*	*Li*	*Ba*	*Sr*	*Ca*	*Mg*
Tartrat	—		—	—	+	+				
SO_4	—									
HPO_4	—				+	+				
CH_3COO	—				+	+				
Cl	—	—	+	+	+	+	+		+	+
Br	—				+					
NO_3	—				+	+				
J	—									

Ohne zunächst auf weitere Einzelheiten einzugehen in betreff der recht verschiedenen Fähigkeiten der verzeichneten Salze, die Erregbarkeit der Muskeln zu restituieren, resp. zu konservieren, hebe ich jetzt nur hervor, dass allein das Lithiumion das Na^+ zu vertreten vermag, aber auch nur einigermassen; denn in reinen Lithiumsalzlösungen sterben die Muskeln bald nach Wiedererlangung ihrer Erregbarkeit ab. Man wird natürlich fragen, warum ich dann die Lithiumsalze nicht zwischen die *Cs*- und die *Na*-Salze rubriziere. Die Antwort darauf ergibt sich unmittelbar aus dem Folgenden.

Einfluss der Alkali- und Erdalkalisalze auf den Ruhestrom.

Die Kationen und Anionen der Alkalisalze ordnen sich in den eben angegebenen Reihen auch bei der Prüfung ihres Einflusses auf eine andere Eigenschaft der Muskeln, welche mit der Erregbarkeit nahe verwandt ist. Biedermann[1]) entdeckte vor langer Zeit, dass, wenn man eine Stelle eines unversehrten stromlosen Froschmuskels mit der Lösung eines Kaliumsalzes für kurze Zeit in Berührung bringt, ein Ruhestrom von derselben Richtung und elektromotorischen Kraft auftritt, wie bei einer partiellen Verletzung. Aus Gründen, von denen noch die Rede sein wird, prüfte ich[2]) nun, inwieweit anderen Alkalisalzen die gleiche Fähigkeit zukommt. Meine Ergebnisse sind in der folgen-

[1]) Sitzungsber. d. K. Akad. d. Wissensch. in Wien **81**, III, 76 (1880).

[2]) Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905).

den Tabelle verzeichnet, in der ein Minuszeichen die der Wirkung der Kaliumsalze entsprechende Eigenschaft eines Salzes bedeutet, eine Alteration der mit ihm in Berührung gekommenen Muskelpartie und damit einen regulären „Längs-Querschnittsstrom“ zu erzeugen, ein Pluszeichen die Eigenschaft, einen konträren Ruhestrom, d. h. einen Quer-Längsschnittstrom hervorzurufen, und ein Plus-Minuszeichen die Eigenschaft, den unversehrten, stromlosen Zustand zu erhalten:

	K	*Rb*	NH_4	*Cs*	*Na*	*Li*	*Ba*	*Sr*	*Ca*	*Mg*
Tartrat	− − −		−		±	−				
SO_4	− − −	− −	−	−	±	±				±
HPO_4					±					
CH_3COO					±	±				
Cl	− − −	−	−	±	±	+	±	±	±	±
Br			−	±	+	+				
J	− − −	− −	−	+	+	+	±	±		±
NO_3			−		+	+	±	±		+
CNS	− − −		±		++	++	+			++

Die Verdoppelung bis Verdreifachung der Plus- oder Minuszeichen soll ungefähr die verschiedene Grösse der elektromotorischen Kraft der sich entwickelnden Ruheströme kennzeichnen.

Ruhestrom und Erregung.

Vergleicht man diese Tabelle mit derjenigen, in der ich Overtons Ergebnisse über den Einfluss der Salze auf die Muskelerregbarkeit angeordnet habe, so fällt nicht nur die gleiche Reihenfolge der Ionen sofort ins Auge, sondern es zeigt sich vor allem, dass alle die Salze, welche einen regulären Ruhestrom erzeugen, welche, nach dem üblichen Terminus, die berührte Muskelpartie „negativ“ machen, die Erregbarkeit aufheben, während alle Salze, welche entweder den stromlosen Zustand des unverletzten Muskels konservieren oder einen konträren Ruhestrom erzeugen, dem in Rohrzuckerlösung unerregbar gewordenen Muskel die Erregbarkeit wiedergeben können. Jetzt rechtfertigt sich durch das Verhalten des *LiCl* die früher auscheinend unmotivierte Stellung der *Li*-Reihe, jetzt wird auch der Unterschied von *CsCl* und Cs_2SO_4 klar; die einzige Diskrepanz in den Angaben von Overton und mir bezieht sich auf das NH_4Cl.

Besonderer Nachdruck ist noch auf folgende Tatsache zu legen: die Einwirkungen der Alkalisalze auf den Ruhestrom sind, vorausgesetzt, dass sie nicht zu lange gewährt haben, vollständig reversibel. Erst dadurch sind sie als physiologisch in Betracht kommende Veränderungen charakterisiert.

Bevor ich auf Einzelheiten eingehe, soll der allgemeinere Gesichtspunkt bei diesen Versuchen dargelegt werden. Bei der Erörterung der Overtonschen Versuche wurde ohne Unterschied von Veränderungen der Kontraktilität und der Erregbarkeit der Muskeln gesprochen. Nun sind ja aber Kontraktion und Erregung zwei Prozesse, welche sich voneinander unterscheiden lassen. Ein Nerv ist nur erregbar und nicht kontraktil, ein Muskel ist beides. Am Nerven kennt man als einziges Zeichen des Erregtseins den Aktionsstrom; derselbe Strom kommt auch im erregbaren Muskel vor, und da sein Entstehen ins Latenzstadium hineinfällt, so nimmt man mit Recht an, dass er auch beim Muskel der Ausdruck der Erregung ist, welche der Kontraktion vorausgeht. Nun ist bekanntlich in mehr als einer Hinsicht der Ruhestrom als ein sozusagen fixierter, perpetuierlich gewordener Aktionsstrom charakterisiert; gerade dadurch gewinnt ja dieses durchaus unphysiologische, künstlich erzeugte Phänomen seine Bedeutung. Auf alle Fälle stehen also Ruhestrom und Aktionsstrom in naher Verwandtschaft, und Ruheströme der Art, wie sie hier durch gewisse Salze erzeugt sind, wohl besonders, da ihr Entstehen reversibel ist, da sie durch Auswaschen des alterierenden Salzes wieder zum Verschwinden gebracht werden können. Die Bedingungen für das reversible Auftreten eines Ruhestroms geben also zweifellos einen gewissen Aufschluss über die bei der Erregung sich abspielenden Vorgänge. Zugleich lässt sich aber behaupten, dass, wenn es genau dieselben Bedingungen sind, welche einerseits das Kontraktionsvermögen der Muskeln aufheben und andererseits denjenigen elektrischen Zustand herbeiführen, welcher das Erregtsein charakterisiert, dass dann die Aufhebung des Kontraktionsvermögens auf die Aufhebung des Erregungsvermögens zurückgeführt werden muss.

Ruhestrom und Beschaffenheit der Protoplasmakolloide.

Was für Veränderungen können es nun wohl sein, welche die Salze an den erregbaren Teilen vornehmen? Die aus Overtons und aus meinen Versuchen abzuleitenden Ionenreihen erinnern aufs frappanteste an die Hofmeister-Posternak-Paulischen Reihen über den Ioneneinfluss auf die hydrophilen Kolloide. Im speziellen spiegeln in der Art der Kombinierung der Ionen die Muskelversuche das Verhalten des Säureeiweisses wieder, wie es durch die Fig. 26, (S. 246) dargestellt ist; das heisst: die Anionen begünstigen die Kolloidlösung in der Reihenfolge: $CNS < J < NO_3 < Br < Cl$ u. s. w., die Kationen in der Reihenfolge: $Na < K < NH_4$. Leider ist über die Stellung des Rubidiums und Cäsiums unter den auf die Kolloide einwirkenden Kationen noch gar nichts ausgemacht; die Umstellung von K und NH_4 ist irrelevant,

da erstens deren Wirkung sehr ähnlich, und da zweitens ihr Stellungswechsel ein häufigeres Vorkommen in der Kolloidchemie ist. Im übrigen schliessen sich die Reihen so gut aneinander an, dass ich nicht gezögert habe, folgende Hypothese aufzustellen[1]): die normale Erregbarkeit der Muskeln ist an einen bestimmten Lösungs- oder Quellungszustand ihrer Protoplasmakolloide gebunden, vermehrte Lösung oder Auflockerung derselben führt Unerregbarkeit herbei, das heisst denselben Zustand, in welchen der Muskel auch durch die Erregung hineingerät, verminderte Lösung oder Verdichtung lässt die Erregbarkeit persistieren. Ich habe ferner die Vermutung ausgesprochen, dass das Zustandekommen des normalen Aktionsstroms mit einem Freiwerden von K^+ im Innern der Muskelfasern, in denen es reichlich enthalten ist, zusammenhängen könnte, da die K^+-Einwirkung von aussen so überaus stromentwickelnd wirkt. —

Ich trage nun zunächst noch einige Einzelheiten über die Salzwirkungen nach: Overton stellte fest, dass die Kaliumsalze in zwei Gruppen zu ordnen sind: zur Gruppe I gehören die Salze mit den Anionen Cl, Br, NO_3, J, zur Gruppe II die mit den Anionen HPO_4, SO_4, $C_2H_5SO_4$, CH_3COO und $(COO.CHOH)_2$. Beide Gruppen heben die Erregbarkeit rasch auf; aber während die Muskeln unter der Wirkung der Salze der Gruppe I bald anfangen, Wasser aufzunehmen, und nach einiger Zeit absterben, bleiben sie in den isotonischen Lösungen der Salze der Gruppe II lange Zeit bei normalem Volumen am Leben, das heisst sie erlangen ihre Erregbarkeit wieder, sobald die Kalilösung durch Kochsalzlösung substituiert wird.

Die Salze wirken auf die Plasmahaut der Muskelfasern.

Hieraus lassen sich zwei Schlüsse ziehen: 1. Wenn die durch die Salze der Gruppe II gelähmten Muskeln in deren isotonischen Lösungen 24—50 Stunden am Leben bleiben, ohne ihr Aussehen zu ändern, und alsbald nach Übertragung in Kochsalzlösung wieder erregbar werden, so kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, dass die typische Impermeabilität für die Salze auch den Plasmahäuten der Muskelfasern zukommt. Overton[2]) hat deshalb auch vollkommen recht, wenn er die lähmende Wirkung der Kaliumionen in die Plasmahaut lokalisiert. Aber auch für die Salze der Gruppe I ist es wegen gewisser Übergänge zwischen beiden Gruppen wahrscheinlich, dass die K-Ionen primär an der Plasmahaut angreifen. Ich mache deshalb für die normale Erregbarkeit der Muskeln speziell die Plasmahautkolloide verantwortlich.

---

[1]) Höber, l. c. S. 618ff.

[2]) l. c. S. 207.

2. Der Unterschied zwischen Gruppe I und II führt Overton zu der Hypothese, dass die abtötende Wirkung der Gruppe I auf eine Permeabilität der Plasmahaut für die undissoziierten Salzmoleküle zurückzuführen sei. Ich bin anderer Meinung. Nach Hofmeister und Pauli schrumpft eine Gallerte aus Wasser und Gelatine in den Sulfaten, Citraten, Tartraten und auch in den Acetaten der Alkalien, quillt dagegen in den Chloriden, Bromiden, Nitraten und Jodiden; die Verhältnisse sind in dem vierten Schema auf Seite 247 (Fig. 28) rubriziert. Wir finden also dieselbe Anionenverteilung wie bei Gruppe I und II. Da demnach in ihrer Einwirkung auf das Aussehen und die Konservierung der Muskeln die Anionenreihe einen Sprung aufweist, während ihre einzelnen aufeinander folgenden Glieder die Erregbarkeit kontinuierlich ändern, und da sich etwas ganz Ähnliches bei zwei Kolloidgruppen findet, so vermute ich, dass in der Plasmahaut der Muskelfibrillen zwei verschiedene Kolloide zu unterscheiden sind, deren Änderungen verschiedene Bedeutung haben. Von den einen sind die Erregbarkeitsverhältnisse abhängig, ich will sie deshalb „Erregungskolloide“ nennen. Die andern verleihen der Plasmahaut nur eine gewisse Konsistenz; wird diese aber durch Quellung herabgesetzt, so geht auch die normale Impermeabilität für die Salze verloren. Nach unseren jetzigen Anschauungen vom Aufbau der Plasmahaut (siehe S. 186) hat die Annahme mehrerer Kolloide in ihr durchaus nichts Bedenkliches. Dass tatsächlich gelegentlich zwei Kolloidsorten nach dem Verhalten gegen Salze ziemlich sicher voneinander unterschieden werden können, werde ich später bei der Besprechung der Nervenerregbarkeit erwähnen.

Von Einzelheiten über die Salzwirkungen auf den Muskel sei ferner noch folgendes erwähnt: Schon früher sagte ich, dass auch in den Lösungen der *Li*-Salze, welche die Erregbarkeit der Rohrzuckermuskeln restituieren können, doch die Erregbarkeit bald wieder verschwindet. Man mag das vielleicht mit der anzunehmenden Verdichtung der Plasmahautkolloide, welche sich im konträren Ruhestrom dokumentiert, in Zusammenhang bringen. Diese Deutung kann aber keinesfalls vollständig befriedigen, da die Erregbarkeit auch in den Lösungen von *CsCl* und *CsBr* rasch erlischt, obgleich durch sie kein Ruhestrom irgendeiner Richtung erzeugt wird. Auch in den Lösungen der Erdalkalichloride schwindet unter starker Schrumpfung der Muskulatur die Erregbarkeit schnell und unwiederbringlich, obgleich sich kein Ruhestrom entwickelt; partielles Absterben und Ausbildung eines Demarkationsstromes fallen also nicht durchaus, wie man gewöhnlich annimmt, zusammen. Diese

Tatsachen lehren auf alle Fälle, dass der in den elektrischen Erscheinungen sich äussernde Lösungszustand der Plasmahautkolloide nur einen Faktor der Erregbarkeit repräsentiert. —

Wirkung der Alkali- und Erdalkalisalze auf die Nerven.

Ich komme nun zu der Abhängigkeit der Nervenerregung von den Salzen der Alkalien und Erdalkalien. Leider liegen darüber noch keine ganz befriedigenden Versuchsreihen vor; das Vorhandene enthält Widersprüche, welche grösstenteils auf Unzulänglichkeiten der Methodik zurückzuführen sind. Overton[1]) hat darauf aufmerksam gemacht, dass der Bau der Nerven das Vordringen der lipoidunlöslichen Salze aus Versuchslösungen bis an den Achsenzylinder heran überaus erschwert, und dass dementsprechend auch die normalen Nervensalze nur äusserst langsam aus den Nerven in die umgebende Lösung herausdiffundieren. Es gelingt deshalb schwerer als beim Muskel, die reinen Salzwirkungen zu studieren; Salzgemische geben aber häufig total andere Reaktionen als die reinen Salze. So erzeugt $BaCl_2$ neben $NaCl$ heftige Muskelzuckungen, während es als einziger Elektrolyt neben Rohrzucker nur die früher (S. 270) erwähnte geringfügige Kontraktilität auf elektrische Reizung hin bedingt; ähnliches gilt für $RbCl$ und $CsCl$. Man sollte deshalb, so wie es bisher nur in wenigen Fällen geschehen ist, von Nerven ausgehen, die lange Zeit in Rohrzuckerlösung gelegen haben, und dann womöglich die elektrischen Alterationen durch die verschiedenen Salze studieren, da die Ruhestrommessungen, wie ich gezeigt habe, den Erregbarkeitsprüfungen zweifellos überlegen sind.

Die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen haben nun folgendes ergeben: Wie der Muskel, so verliert auch der Nerv vom Frosch in den Lösungen der Nichtleiter seine Erregbarkeit; sie kehrt zurück, sobald man den Nerven in eine isotonische Kochsalzlösung legt [Mathews[2]), Overton[3])]. Overton hat speziell gezeigt, dass die Natriumionen das Notwendige sind, geradeso wie beim Muskel.

Hängt man die frischen Nerven in die reinen Chloridlösungen der Alkalien und Erdalkalien, so findet man, dass unter den Alkalien das Natriumsalz die Erregbarkeit am längsten konserviert, es folgen $Cs > Rb > K$; die Erdalkalien bilden, mit dem bestkonservierenden angefangen, die Reihe $Ba > Sr > Ca$. Unter den Halogenionen nimmt die Dauer der Erregbarkeit ab in der Reihenfolge: $Cl < Br > J$ [Grützner[4])].

[1]) Pflügers Arch. **105**, 251 (1904).
[2]) Science **15**, 492 (1902).
[3]) Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturforsch. 1903, II, 416.
[4]) Pflügers Arch. **53**, 82 (1893). Siehe auch: Pflügers Arch. **58**, 69 (1894).

Eine grössere Serie von Salzen prüfte neuerdings Mathews[1]), er suchte diejenigen Konzentrationen auf, welche gerade von dem in die Lösung eintauchenden Ischiadicus aus Kontraktionen des Gastrocnemius auslösen. Er benutzte also ein anderes Erregungsmass, als das eben angegebene, und ich will gleich bemerken, dass, aus nicht ganz ersichtlichen Gründen, die Ionenfolgen je nach dem Massstab etwas differieren. So findet Grützner als Reihenfolge für die Konservierung der Erregbarkeit $Cl > Br > J$, für die Reizwirkung, ebenso wie Mathews, $J > Br > Cl$. Mathews erhielt im übrigen folgende Reihen:

Zunahme der Reizwirkung: Cl, Br, $NO_3 < J < SO_4$, $(COO)_2 <$ HPO_4, < Tartrat < Citrat, Ferrocyanid.

Abnahme der Reizwirkung: $Rb > Na > Li > NH_4 > K$.

Bei den Erdalkalien fand Mathews starke Reizwirkungen durch die Ba-Salze, dagegen Lähmungen durch Sr- und Ca-Salze. Lähmungen erzeugten auch sämtliche Schwermetallsalze.

Erregbarkeit und Kolloidbeschaffenheit.

Aus diesen zuletzt genannten Fakten, dass unabhängig vom Anion fast sämtliche Salze mit mehrwertigem Kation die Erregbarkeit aufheben, während bei den Salzen mit einwertigem Kation die Erregbarkeit je nach der Art des mitwirkenden Anions mehr oder weniger lange erhalten bleibt, leitet Mathews die Theorie ab, dass die Anionen die Nerven erregen, die Kationen sie lähmen, und da ähnliche, wesentlich vom Sinn der Ionenladung abhängige, gegensätzliche Wirkungen bei den Kolloiden bekannt sind, so verlegt Mathews die mit der Nervenerregung verknüpften Prozesse in die Nervenkolloide hinein.

Nun scheinen mir die von Mathews beigebrachten Tatsachen diese Art der Auslegung nicht zu rechtfertigen. Die ganze grosse Gruppe der Schwermetallsalzwirkungen ist meiner Meinung nach von vornherein für sich zu behandeln; denn sie kann unmöglich dafür Verwendung finden, einen spezifischen physiologischen Vorgang zu illustrieren. Wahllos wird durch die reinen Schwermetallsalze jede Zellfunktion sistiert, weil nun einmal jede Zelle Eiweisskörper in reichlicher Menge enthält. Diese Schwermetallsalzfällungen können niemals einen physiologischen Hemmungsprozess versinnbildlichen, ebensowenig wie der Hammer, der eine Maschine zertrümmert, als Arretierung gelten kann. Worauf gar nicht nachdrücklich genug hingewiesen werden kann, ist das, dass die Mittel, mit denen man eine physiologische Funktion variieren und dadurch analysieren will, annähernd reversibel

[1]) American Journ. of physiol. **11**, 455 (1904). Siehe auch: Science **15**, 492 (1902) u. **17**, 729 (1903).

wirken müssen. Reversibel sind aber nur die Wirkungen der meisten neutralen Alkalisalze und zum Teil die der Erdalkalien. Wir werden aber später sehen, dass auch die Erdalkalien nicht direkt mit den Alkalien verglichen werden dürfen, sondern dass sie eine eigenartige Gruppe für sich bilden.

Zur Beurteilung der Salzwirkungen auf den Nerven bleiben danach nur die Angaben von Mathews über die Alkalisalze, sowie Grützners Angaben übrig, und nach diesen kann man allerdings eine Beziehung der Erregungsvorgänge der Nerven zu den Zuständen der Nervenkolloide für nicht unwahrscheinlich ansehen. Denn bis auf die Stellung des J^- ist Mathews' Anionenreihe für die Nervenreizung die bekannte Reihe von Hofmeister und Pauli, und so weit meine Erfahrungen reichen, scheint sich die Grützner'sche Reihe für die Konservierung der Erregbarkeit sogar ganz und gar im Sinn der Reihe von Hofmeister-Pauli zu vervollständigen; in Mathews' Kationenreihe ist nur die *Rb*-Stellung absonderlich, nach Grützners und meinen Beobachtungen rangiert Rb^+ neben dem K^+. Es gelten danach mit grosser Wahrscheinlichkeit, wenn auch nicht mit Sicherheit, für die Erhaltung der Nervenerregbarkeit die Reihen:

$$J < Br < Cl < SO_4,\ HPO_4,\ \text{Tartrat}$$

und:

$$K < Rb < NH_4 < Li < Na.$$

Für die Ermöglichung der Muskelerregbarkeit erhielten wir (S. 270 u. 271) die Reihen:

$$\text{Tartrat} < SO_4,\ HPO_4 < Cl < Br < J$$
$$K < Rb < NH_4 < Na < Li.$$

Die Anionenreihe ist also in bezug auf die Kationenreihe umgedreht. Dieser selben merkwürdigen Inversion begegneten wir schon einmal im Gebiet der hydrophilen Kolloide. Ein Blick auf die Schemata auf S. 246 lehrt, dass das Schema 1, Fig. 25, die Verhältnisse am Nerven, das Schema 2, Fig. 26, die Verhältnisse am Muskel repräsentiert. Wir hätten also anzunehmen, dass die „Erregungskolloide" (S. 274) im Muskel dem Säureeiweiss, die im Nerven dem genuinen Eiweiss entsprechen, und dass hier wie dort die Kolloidauflockerung das Stadium der Unerregbarkeit herbeiführt.

Einfluss der Salze aufs mikroskopische Bild des Nerven.

Um nun dieser Anschauung einen festeren Boden zu geben, habe ich bei den Froschnerven nach einem Ausdruck der Erregbarkeitsverhältnisse im mikroskopischen Bilde gesucht[1]). Ischiadici, welche mit ihren Gastrocnemii in Verbindung standen, wurden in die verschie-

[1]) Höber, Zentralbl. f. Physiol. 19, 390 (1905). (Versuche von Grünspun.)

denen isotonischen Salzlösungen eingebracht und nach Erlangung der für jedes Salz charakteristischen Erregbarkeit für den faradischen Strom auf dem Objektträger zerzupft und nach Bethe[1]) primär gefärbt. Eine erste Serie von Versuchen zeigte, dass je nach der Natur des Salzes, welches auf den Nerven gewirkt hatte, zwar die einzelnen Bilder der Nervenfasern differierten, dass aber eine Beziehung zu den Abstufungen der Erregbarkeit nicht daraus abzulesen war. Es ergab sich nämlich, dass je nach der Körnigkeit der Markscheidensubstanz zwei leidlich gesonderte Gruppen von Salzen zu unterscheiden waren, nämlich Sulfate, Phosphate und Tartrate der Alkalien einerseits, Chloride und Bromide andererseits: eine Grenzstellung nahmen die Acetate ein; die Natur des Kations war ziemlich gleichgültig. Eine Deutung dieser Ordnung scheint mir nicht schwierig; es handelt sich auch diesmal um Einflüsse auf Kolloide, und zwar auf Kolloide von der Art der Gelatine, deren Verhalten gegenüber den Alkalisalzen im Schema 4, Fig. 28, S. 247, dargestellt ist. Wir stiessen auf diese Kolloidsorte schon vorher bei der Untersuchung der Muskeln, die beiden Gruppen der Kaliumsalze liessen auf sie schliessen; aber auch dort standen sie in keiner Beziehung zu den Einflüssen der Salze auf die Erregbarkeit. Da soweit also die mikroskopischen Bilder weder die Differenzen der Erregbarkeit, noch Differenzen am wahrscheinlichen Ort des Erregungsvorganges, nämlich an den Achsenzylindern, sondern nur Differenzen an den Markscheiden aufgewiesen hatten, so liess sich vermuten, dass die gewählte Behandlungsmethode der Zupfpräparate zur Hervorhebung der „Erregungskolloide" ungeeignet war, und es wurde in einer zweiten Versuchsserie durch eine leichte, hier nicht näher zu schildernde Modifikation in der Präparatanfertigung eine besonders prägnante Färbung der Achsenzylinder angestrebt. Jetzt ergab sich folgendes: erstens zeigten die Achsenzylinder Abstufungen in der Intensität der Färbung; zweitens variierte ihre Form von ganz dünnen Fäden bis zu breiten Bändern. Werden mit Plus-Minuszeichen Form und Färbung der Achsenzylinder nach Kochsalzbehandlung, mit Pluszeichen die schmalen stark gefärbten, mit Minuszeichen die aufgelockerten, helleren Achsenzylinder markiert, so ordnen sich nach ihrem Einfluss aufs mikroskopische Bild die Salze so, wie aus der Tabelle auf S. 279 ersichtlich ist.

Vergleicht man hiermit die für die Konservierung der Nervenerregbarkeit massgebenden Reihen auf der vorigen Seite, so zeigt sich Übereinstimmung. Soweit man also aus den bis jetzt vorliegenden, freilich noch etwas

[1]) Allgem. Anatomie u. Physiologie d. Nervensystems 1903, S. 125ff.

	K	NH_4	*Li*	*Na*
Tartrat	— —			± bis +
SO_4	— —	— —	—	± bis +
CH_3COO	— —		± bis —	±
Cl	— — bis — — —	— — bis — — —	—	±
Br				±

unzureichenden Daten Schlüsse ziehen kann, lässt sich, wie für den Muskel, auch für den Nerven der Satz aufstellen, dass die Erregbarkeit an einen bestimmten Lösungs-, resp. Quellungszustand bestimmter „Erregungkolloide" gebunden ist, und dass Auflockerung, resp. vermehrte Auflösung derselben gleichbedeutend ist mit Vernichtung der Erregbarkeit. Auch hier ist aber auf eines noch wieder ganz besonderer Nachdruck zu legen, weil erst dadurch die erzeugten Strukturänderungen zu einem physiologischen, den Lebensvorgang imitierenden Moment werden: wenn ein mit Säuren oder Laugen behandelter oder ein gekochter Nerv ein verändertes mikroskopisches Aussehen gewährt, so sieht niemand darin eine beachtenswerte Auskunft über den Erregungsprozess; aber die Veränderungen im Aussehen, welche durch die Alkalisalze erzeugt werden, sind, wie ich mich überzeugt habe, bis zu einem gewissen Grade reversibel, gerade so wie das für die physiologischen Änderungen der Erregbarkeit ebenfalls gilt.

Man könnte nun wohl leicht versucht sein, an Hand der durch die Experimente dargebotenen veränderten Anschauungen über die Grundlagen des Phänomens der Erregbarkeit das alte Rätsel des normalen Erregungsprozesses durch ein neues Bild zu umschreiben; indessen stösst man sofort wieder auf eine Menge von Schwierigkeiten[1]). Wichtiger als neue Hypothesen sind jedenfalls die Direktiven, welche die Aufmerksamkeit von den so gut wie ausschliesslich studierten elektrischen Prozessen auf die chemischen und physikalisch-chemischen Vorgänge ablenken und damit zu einer grossen Anzahl neuer Fragestellungen führen. Zu diesen rechne ich den Einfluss der verschiedenen Salze auf die Form der Negativitätswelle von Nerv und Muskel, den Einfluss der Salze auf narkotisierte erregbare Gebilde, den Sinn der verschiedenen Verteilung der Salze auf Protoplasma und Milieu u. a.

Nach Erledigung dieser Aufgaben wird man auch mehr als augen-

[1]) Siehe z. B. Höber, Pflügers Arch. **106**, 632 (1906).

Nervenerregung durch Wechselstrom.

blicklich mit Nernsts formal vollendetem Nachweis[1]) anfangen können, dass die elektrische Erregung der Nerven durch den Wechselstrom auf die Änderung von Elektrolytkonzentrationen im Innern der Nerven an der Grenze zweier verschiedener Lösungsmittel, wie Plasmahaut und wässeriger Lösung, zurückzuführen ist. Auch an diesen Nachweis werden weitere Untersuchungen über die Erregungsvorgänge anzuknüpfen haben. Nernst hat zusammen mit Riesenfeld[2]) gezeigt, dass, wenn man einen Elektrolyten in einem Lösungsmittel, welches sich nicht oder nur schwer mit Wasser vermischt, z. B. in Phenol auflöst, an diese Lösung von zwei Seiten her die wässerige Lösung des gleichen Elektrolyten angrenzen lässt und nun einen Strom hindurchschickt, an den Grenzen der Lösungsmittel Änderungen der Elektrolytkonzentration auftreten, welche von dem Verhältnis der Überführungszahlen des Elektrolyten in den beiden Lösungsmitteln abhängen und sich eventuell aus diesem Verhältnis berechnen lassen (siehe auch S. 312). Solch ein eingeschobenes zweites Lösungsmittel wirkt also in gewisser Beziehung wie eine Elektrode, an welcher ebenfalls bei Durchleitung eines Stromes Konzentrationsänderungen auftreten, während in einer homogenen Lösung der Stromdurchgang keine Konzentrationsänderungen erzeugt. Die Verhältnisse werden prinzipiell keine anderen, sondern nur etwas kompliziertere, wenn die beiden Lösungsmittel verschiedene Elektrolyte enthalten, welche jeweilen nur in dem einen von beiden Lösungsmitteln löslich sind. Überträgt man diese Verhältnisse auf die physiologischen, so repräsentiert das zwischengeschaltete Lösungsmittel die für die anorganischen Elektrolyte praktisch impermeable Plasmahaut, welche, wie wir später (Kap. 10) sehen werden, durchaus nicht als total impermeabel für jede Ionensorte anzusehen ist. Es ergibt sich danach, dass Stromdurchgang durch einen Protoplasten, z. B. durch einen Nerven, mit einer Konzentrationsänderung an der Plasmahaut einhergehen kann, welche der Konzentrationsänderung an einer Elektrode analog ist. Deshalb lassen sich, wie Nernst zeigte, auch die Gleichungen für die Polarisation von Elektroden durch Wechselstrom auf den Protoplasten anwenden, welche ergeben, dass die Konzentrationsänderungen, welche an den Elektroden durch den Wechselstrom erzeugt werden, proportional den Intensitäten i, umgekehrt proportional der Wurzel aus den Schwingungszahlen n sind; also:

$$C - c_0 = \frac{ki}{\sqrt{n}}.$$

[1]) Göttinger Nachrichten, Mathem. phys. Kl. 1899, S. 104. Ferner: Nernst u. Barratt, Zeitschr. f. Elektrochemie **10**, 664 (1904).

[2]) Zeitschr. f. Elektrochemie **7**, 644 (1901) u. Göttinger Nachr., Mathem. phys. Kl. 1901, S. 54. Siehe auch: Cremer, Zeitschr. f. Biolog. **47**, 1 (1906).

Macht man nun die Annahme, dass ein Protoplast durch eine ganz bestimmte Konzentrationsänderung $C - c_0 = k_1$ an seiner Plasmahaut erregt wird, so folgt, dass zur Erzeugung dieser Änderung bei wechselnden Intensitäten diese stets proportional der Wurzel aus den Schwingungszahlen gewählt werden müssen. Einige Versuche haben die Theorie im Gebiet $n = 100$ bis $n = 2000$ aufs beste bestätigt; gleichzeitig wird dadurch die bekannte Tatsache erklärt, dass hochfrequente Wechselströme nicht reizend wirken. — Das Nernstsche Ergebnis, dass die elektrische Erregung der Nerven durch Wechselstrom auf eine Änderung von Elektrolytkonzentrationen im Innern des Nerven hinausläuft, steht durchaus in Übereinkunft mit den angegebenen Tatsachen über den Einfluss von Salzlösungen; über die eventuelle Frage nach der Art der Elektrolyte, deren Konzentrationsänderung für die Erregung massgebend ist, lässt sich aber vorderhand nur spekulieren. —

Weitere Einflüsse aufs mikroskopische Bild von Geweben.

Zum Schluss sei noch erwähnt, dass reversible Verdichtungen und Verflüssigungen des Protoplasmas unter der Einwirkung von neutralen Alkalisalzen auch von Greeley[1]) an Paramäcien beobachtet sind; zu allgemeinen Schlüssen scheinen mir aber die Versuche nicht ausreichend.

Neuerdings sind ferner von E. Mayr[2]) unter Bethes Leitung einige interessante Belege dafür geliefert worden, dass je nach der Vorbehandlung mit verschiedenen Salzlösungen die Elemente des Rückenmarkes vom Hund, die Strangfasern, die Nissl-Schollen und die Kerne der Ganglienzellen abgestufte Differenzen im Aussehen zeigen, welche ungefähr die Hofmeister-Paulischen Reihen wiedererkennen lassen.

Neuntes Kapitel.

Die Wirkungen von Elektrolytkombinationen.

Jede reine Salzlösung schädigt die Zellen.

Bei dem Studium der Bedeutung der Elektrolyte für die Lebensvorgänge sind wir in einer Hinsicht bisher gänzlich unphysiologisch verfahren; so gut wie nie steht ein Organismus oder eine Zelle unter dem Einfluss eines einzelnen gelösten Salzes, sondern fast immer wirken

[1]) Biological Bulletin 7, 1 (1904).

[2]) Hofmeisters Beitr. 7, 548 (1906).

mehrere Elektrolyte gleichzeitig, und die grosse Regelmässigkeit, mit der ein Organismus mittels seiner resorbierenden und sezernierenden Organe aus den Salzen der Nahrung dem Medium seiner Zellen eine ganz bestimmte Salzzusammensetzung verschafft, lässt darauf schliessen, dass der Art der Kombination bestimmte Gesetze zugrunde liegen. Und in der Tat stellt keine einzige der reinen Salzlösungen, deren Wirkungen im vorigen Kapitel besprochen wurden, ein Idealmedium für den Lebensvorgang dar. Namentlich für das paradigmatische physiologische Objekt, den Froschmuskel, ist seit länger als zwanzig Jahren bekannt, dass es selbst von der „physiologischen" isotonischen Kochsalzlösung von 0·65—0·7% rascher zugrunde gerichtet wird, als von gewissen anderen Salzlösungen. Sidney Ringer[1]) entdeckte, dass die Muskeln in der reinen Kochsalzlösung gewöhnlich bald in Zuckungen verfallen, und dass dieser abnorme Zustand durch kleine Mengen der ja auch im Blut enthaltenen Kalium- oder Calciumsalze oder noch besser durch den Zusatz beider in Mengen, wie sie ungefähr im Blut vorkommen, aufgehoben und gleichzeitig damit die Lebensdauer sehr vergrössert werden kann. Locke[2]), welcher die Angaben Ringers genauer nachprüfte und bestätigte, fand ausserdem, dass die indirekte Erregbarkeit des Muskels vom Nerven aus durch die reine physiologische Kochsalzlösung sogar geradezu aufgehoben wird, und dass erst der Zusatz einer kleinen Menge von Calciumsalz ihre Konservierung möglich macht. So wird heute mehr und mehr die alte physiologische Kochsalzlösung von der das normale Medium weit besser vertretenden sogenannten Ringerschen oder Ringer-Lockeschen Lösung verdrängt, welche, je nachdem man es mit Frosch- oder Säugetierorganen zu tun hat, im Liter ungefähr 6·5—9·5 g $NaCl$, 0·2 g KCl, 0·2—0·3 g $CaCl_2$ und eventuell noch 0·1 g $NaHCO_3$ enthält.

Ringersche Lösung.

Mit diesen Untersuchungen ist nun ein überaus natürlicher Anschluss der Erfahrungen der Tierphysiologen an diejenigen der Pflanzenphysiologen gewonnen, welche als „Nährlösungen" seit langem die Lösungen bestimmter Salzgemische kennen, in denen eine optimale Entwicklung der Pflanzen zu erzielen ist. Freilich spielen die Ionen in diesen Lösungen in mancher Hinsicht eine durchaus andere Rolle, als die Ionen der Ringerschen Lösung; denn die SO_4-, HPO_4-, HCO_3-, NO_3-, NH_4- und Fe-Ionen werden zum Aufbau der organischen Körpersubstanz der Pflanzen verarbeitet und sind Nahrungs-

[1]) Journ. of physiol. 4, 7, 18 (1883, 1886, 1895).

[2]) Journ. of physiol. 18, 318 1895) u. Pflügers Arch. 54, 501 (1893).

substanzen im gebräuchlichen Sinn des Wortes. Aber die weiteren Komponenten der Nährlösungen, die *K*-, *Mg*- und *Ca*-Ionen, nehmen ganz denselben Rang ein, wie die Kationen in Ringers Lösung, und hier wie dort ist das Problem ihres Wertes für den Zellhaushalt das gleiche.

Die Notwendigkeit bestimmter Ionenkombinationen für Tiere und Pflanzen.

Auch die Erforschung dieses Problems ist mit der gleichen Methode zunächst von den Pflanzen-, dann von den Tierphysiologen versucht worden. Diese Methode besteht erstens im Studium der Effekte, welche der Ausschluss des einen oder anderen der bekannten Bestandteile des anorganischen Nährmediums auf das Fortkommen des Organismus ausübt, und zweitens in der Prüfung der Frage, ob das eine oder andere Ion durch ein drittes, eventuell körperfremdes, chemisch ähnliches Ion vertreten werden kann. So kam die ziemlich scharfe Definierung der Zusammensetzung der Nährmedien für Bakterien, für Sprosspilze, für die höheren Pilze und andere Pflanzen durch die Untersuchungen von Naegeli, Molisch, Pasteur, Raulin, O. Loew, Winogradsky u. a. zustande[1]); so stellte C. Herbst[2]) durch mehrere ausgezeichnete Untersuchungen fest, dass für die Entwicklung der befruchteten Eier von Seeigeln zu Larven und für ihre Lebenserhaltung durchaus unentbehrlich sind: *Na*, *K*, *Ca*, *Mg*, *Cl*, SO_4, HCO_3 und ein geringfügiger Überschuss an *OH*-Ionen über die *H*-Ionen, dass höchstens *K* durch *Rb* oder *Cs* einigermassen, *Cl* nur wenig zureichend durch *Br* vertreten werden kann, und dass für jeden einzelnen Bestandteil im Verhältnis zu den übrigen Konzentrationsoptima existieren.

Beim Überblicken dieser Reihe an notwendigen Stoffen, welche übrigens natürlich nichts weiter ist, als die Zahl der Komponenten des normalen Meerwassers, welches neben wechselnden Mengen Kohlensäure auf 100 Moleküle *NaCl* 2·1 *KCl*, 7·8 $MgCl_2$, 3·8 $MgSO_4$ und etwa 1·0 $CaCl_2$ enthält, fällt wohl sofort die Ähnlichkeit mit den Komponenten der Ringer-Lockeschen Lösung auf, unter denen nur das *Mg* und das SO_4 des Meerwassers fehlt. Aber noch mehr: rechnet man die Salze der Ringer-Lockeschen Lösung auf molekulare Verhältnisse um, so findet man:

für die Lösung mit 0·65% *NaCl*
auf 100 Moleküle *NaCl* 2·4 *KCl*, 1·6 bis 2·4 $CaCl_2$
für die Lösung mit 0·95% *NaCl*
auf 100 Moleküle *NaCl* 1·7 *KCl*, 1·1 bis 1·7 $CaCl_2$,

[1]) Siehe darüber: Czapek, Biochemie der Pflanzen, Bd. II.

[2]) Arch. f. Entwicklungsmechanik **5**, 650 (1897); **7**, 486 (1898); **11**, 617 (1901) u. **17**, 306 (1904). Ähnliche Untersuchungen siehe: Loeb, Pflügers Arch. **97**, 394 (1903) u. **101**, 340 (1904).

das heisst: das Verhältnis der einzelnen Ionenkonzentrationen ist in der Ringer-Lockeschen Lösung ganz ähnlich dem Verhältnis der entsprechenden Ionen im Meerwasser. Man kann also geradezu sagen, dass die Organe der Wirbeltiere am besten von einer Art Meerwasser konserviert werden, oder vielmehr, da die Zusammensetzung der Ringer-Lockeschen Lösung ja auch nur in der möglichsten Anpassung an die normalen Mischungen in den Säften ihre Ursache hat, dass die Organe der Wirbeltiere während des Lebens stets von einer Art Meerwasser bespült sind. Wir haben danach allen Grund, anzunehmen, dass irgendein zunächst unbekannter Zustand oder Vorgang, welcher mit dem Leben des Protoplasmas der höheren Tiere und der niederen Meerestiere aufs engste verknüpft ist, an das Zusammenwirken einer ganz bestimmten Kombination von Salzen gebunden ist. Aber auch die Zellen der Süsswassertiere scheinen dem gleichen Gesetz der bestimmten physiologischen Ionenmischung unterworfen. Wolfgang Ostwald[1]) zeigte nämlich, dass der im Süsswasser lebende Gammarus pulex de Geer gegen die Gesamtheit der Salze des Meerwassers wenig empfindlich ist — in einer Mischung von $^4/_5$ Meerwasser und $^1/_5$ destilliertem Wasser lebt er noch gerade so lange wie in seinem gewöhnlichen Medium, und selbst reines Meerwasser verträgt er 3—4 Tage lang —, dass aber jede Ausschaltung eines der Meerwasserkomponenten die Lebensdauer verkürzt. So steigt die Giftigkeit der folgenden fünf Lösungen, wenn sie die einzelnen Salze in den normalen Relationen enthalten, von der ersten bis zur fünften an:

1. $NaCl + KCl + CaCl_2 + MgSO_4 + MgCl_2$
2. $NaCl + KCl + CaCl_2 + MgSO_4$
3. $NaCl + KCl + CaCl_2$
4. $NaCl + KCl$
5. $NaCl$

Dabei können die absoluten Quanten in weiten Grenzen variieren. Also kommt offenbar auch den Protoplasten der Süsswassertiere irgendein Zustand oder Vorgang zu, welcher durch das eine bestimmte physiologische Ionengemisch ungefähr ebenso gut konserviert werden kann, wie durch reines Wasser, resp. Süsswasser, und wir haben nun die wichtige Frage zu beantworten, um was für einen Vorgang oder Zustand es sich da handelt.

Durch die Erörterungen im vorigen Kapitel über die Wirkungen der reinen Salzlösungen ist natürlich von vornherein ein Weg gewiesen,

[1]) Pflügers Arch. **106,** 568 (1905).

welcher uns auf die Beziehungen der Kolloide zu den Salzen hinführt. Ursprünglich wurden diese Beziehungen aber gerade aus den Eigenarten der notwendigen Salzgemische hergeleitet, und es bleibt das grosse Verdienst von J. Loeb, zum ersten Male in den Eigenschaften der Kolloide das Leitmotiv zum Verständnis mehrerer fundamentaler Probleme aufgefunden zu haben.

Loeb experimentierte vor allem mit den befruchteten Eiern und den sich daraus ergebenden Embryonen eines kleinen Meeresteleostiers, des Fundulus heteroclitus, welcher sich durch eine Besonderheit ganz vortrefflich für die Versuche über den Einfluss der Salze des Milieus eignete. Meist muss man nämlich bei künstlichen Abänderungen in der Zusammensetzung des Meerwassers darauf achtgeben, dass der osmotische Druck nicht allzu stark verändert wird; entfernt man z. B. alles Kochsalz aus dem Meereswasser, um dessen Rolle im Lebensprozess kennen zu lernen, so wird für die meisten Meerestiere das Wasser schon allein durch seine Hypotonie zu einem schädlichen Agens, und man vermag nicht zu sagen, ob an der Schädigung der Kochsalzmangel mit beteiligt ist. Es hilft auch nicht, wenn man das entstehende Druckdefizit durch Zusatz eines Nichtleiters, wie etwa Rohrzucker, auszugleichen sucht. Denn in vielen Fällen wird durch den Ersatz der Elektrolyte durch Rohrzucker nicht bloss, wie beim Froschmuskel, eine Funktion temporär ausgeschaltet, sondern es wird der Tod herbeigeführt[1]). Fundulus heteroclitus und seine Entwicklungsstadien sind nun gegen alle osmotischen Einflüsse vollkommen gefeit; die befruchteten Eier entwickeln sich genau so gut in reinem Wasser, wie in reinem Meerwasser, wie auch in einer Mischung von beiden. Loebs Fundulusversuche.

Versetzt man nun die befruchteten Funduluseier aus dem Meerwasser in eine reine Kochsalzlösung von dem osmotischen Druck des Meerwassers, d. h. in eine ungefähr $^5/_8$-molare ($^5/_8$ m) Kochsalzlösung, so sterben die Eier ab, kein einziges entwickelt sich zum Embryo. Loeb[2]) machte aber die frappierende Entdeckung, dass die reine Kochsalzlösung zu einem mehr oder weniger brauchbaren Entwicklungsmedium gemacht werden kann, wenn man ihr kleine Mengen von einem fast beliebigen Salz mit mehrwertigem Kation zusetzt; nicht etwa bloss von einem Salz des Calciums oder Magnesiums oder auch überhaupt eines Erdalkalis, sondern auch von

[1]) Loeb, Pflügers Arch. **97**, 394 (1903). Wolfgang Ostwald, Pflügers Arch. **106**, 568 (1905).

[2]) American Journ. of physiol. **6**, 411 (1902); Pflügers Arch. **88**, 68 (1901).

Salzen der Schwermetalle, und zwar existiert für jedes Salz eine optimale Konzentration. Die folgende Tabelle gibt dafür ein Beispiel:

Zusammensetzung des Mediums	Prozente der sich zum Embryo entwickelnden Eier
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$	0
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{64}$ m $CoCl_2$	6
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm $^1/_{64}$ m $CoCl_2$	2
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 4 ccm $^1/_{64}$ m $CoCl_2$	2
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 8 ccm $^1/_{64}$ m $CoCl_2$	50
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm $^1/_8$ m $CoCl_2$	88
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 5 ccm $^1/_8$ m $CoCl_2$	62

Statt des Kobalts, wie in diesem Beispiel, kann man nun von zweiwertigen Kationen auch *Mg*, *Ca*, *Sr*, *Ba*, *Ni*, *Mn*, *Zn*, *Pb*, UO_2 verwenden; freilich sind die Salze lange nicht gleichwertig in der Fähigkeit, die Schädigung der reinen Kochsalzlösung zu paralysieren; immerhin ist es erstaunlich, dass Salze, wie etwa die Blei- und Zinksalze, welche sonst als typische Protoplasmagifte gelten, überhaupt zur Aufbesserung der Lebensbedingungen nennenswert in Frage kommen. Die folgende Tabelle gibt die Resultate an, die im günstigsten Fall erzielt werden können[1]):

Zusammensetzung des Mediums	Prozente der sich zum Embryo entwickelnden Eier
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ +	0
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm 1 m $BaCl_2$	90
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm $^5/_{16}$ m $SrCl_2$	90
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 1·5 ccm $^5/_4$ m $Ca(NO_3)_2$	80
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm 1 m $MgCl_2$	75
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 2 ccm $^1/_8$ m $CoCl_2$	88
100 ccm $^{11}/_{16}$ m $NaCl$ + 8 ccm $^1/_{128}$ m $ZnSO_4$	75
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 8 ccm $^1/_{16}$ m $MnCl_2$	55
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 4 ccm $^1/_8$ m $NiCl_2$	5
100 ccm $^4/_8$ m $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{64}$ m $Pb\,CH_3COO)_2$	17
100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{160}$ m $UO_2(NO_3)_2$	3

Unmöglich ist es, die Kochsalzlösung durch Kupfer- und Quecksilbersalze zu entgiften.

Auch die drei- und vierwertigen Kationen Al^{+++}, Cr^{+++} und Th^{++++} vermögen die $NaCl$-Schädigung bis zu einem gewissen Grade zu balanzieren, vorausgesetzt, dass man sie in Spuren zusetzt; denn oberhalb eines sehr niedrigen Konzentrationsmaximums werden als Koa-

[1]) Siehe dazu: Loeb u. Gies, Pflügers Arch. **93**, 246 (1902).

gulationssymptome Trübungen in den Eiern sichtbar, und die Entwicklung wird beeinbeträchtigt. So bringen 2 ccm einer $^1/_{192}$ m Lösung von $AlCl_3$ in 100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$-Lösung noch 39% der Funduluseier zur Entwicklung, 4 ccm nur noch 25%. Also nur Spuren sind wirksam; aber es ist auch darauf besonders zu achten, dass schon Spuren wirken. Denn die Schwächung der $NaCl$-Wirkung wird bereits bei Konzentrationen sichtlich, welche deutlich unterhalb der Konzentrationsoptima der zweiwertigen Kationen liegen. 25% der Eier entwickeln sich schon in einer Lösung von 100 ccm $^5/_8$ m $NaCl$ + 1 ccm $^1/_{192}$ m $AlCl_3$, während von $ZnSO_4$ für den nämlichen Effekt 2 ccm einer $^1/_{128}$ m Lösung, von $BaCl_2$ 2 ccm einer $^1/_{32}$ m Lösung notwendig sind.

Mit den dreiwertigen Ferriionen gelingt die Entgiftung des Kochsalzes nicht.

Ebensowenig gelingt es im allgemeinen, durch irgendwelche Salze mit einwertigen Kationen die deletäre Wirkung des Kochsalzes aufzuheben.

Dass die Salze mit mehrwertigem Kation in denjenigen Konzentrationen, in denen sie mit $NaCl$ zusammen die Entwicklungsoptima bedingen, für sich allein in Wasser gelöst die Entwicklung total hemmen, bedarf wohl kaum der Erwähnung. —

Deutung der Funduluversuche als Kolloidphänomen.

Bevor ich nun weitere Beobachtungen bespreche, sollen die bisher erwähnten an andere bekannte Tatsachengebiete angeschlossen werden. Durch die merkwürdige Erscheinung, dass die entgiftenden Fähigkeiten den meisten Salzen mit mehrwertigen Kationen zukommen, wurde Loeb an die auffallenden Befunde von Schulze und Hardy erinnert, nach denen als Fällungsmittel für gewisse Kolloide an erster Stelle die dreiwertigen, an zweiter die zweiwertigen Kationen fungieren, während in weitem Abstand als dritte ihnen die einwertigen Kationen folgen. Das offenbare Vorherrschen der physikalischen Faktoren, Sinn und Grösse der elektrischen Ladung, vor der chemischen Charakterisierung auch im physiologischen Vorgang liess die Vermutung aufkommen, dass die Entwicklung der Fischeier unter dem Einfluss der mehrwertigen Kationen mit dem Lösungszustand ihrer Kolloide etwas zu tun haben könnte. In diese allgemeine Form darf man, glaube ich, auch heute noch die Erklärung für die von Loeb entdeckten Phänomene kleiden, wenn sich auch herausgestellt hat, dass die Beziehungen zu den Kolloiden lange nicht so übersichtlich sind, wie es im ersten Momente schien. Vor allem sind ja die Loebschen Experimente durch den einen prinzipiellen Umstand gar nicht direkt mit den Schulze-Hardyschen Beobachtungen vergleichbar, dass hier der Einfluss reiner Salzlösungen auf Kolloide, dort der Einfluss von Salz-

gemischen studiert wird. Eine systematische Untersuchung über die Abhängigkeit des kolloidalen Zustandes von Salzkombinationen fehlt aber auch heute noch. Zum direkten Vergleich bleiben nur die wenigen Beobachtungen von Pauli am Eiweiss und von Koch am Lecithin (siehe S. 247) und die von mir und Gordon[1]) herangezogenen alten Beobachtungen von Linder und Picton am Arsensulfid (siehe S. 229) und einige sporadische Bemerkungen von Billitzer[2]). Aber das wenige Vorhandene verdient alle Beachtung, da namentlich die Versuche von Pauli und von Linder und Picton den am Fundulus zur Geltung kommenden Antagonismus zwischen Alkali- und Erdalkalisalz aufs deutlichste widerspiegeln.

Eine gewisse Erschwerung für die Deutung der Loebschen Befunde liegt auch zweifellos in der Tatsache, dass die zweiwertigen Kationen keineswegs so, wie es die ursprüngliche Regel von Schulze ausdrückt, einander gleichwertig sind; die Tabelle auf S. 286 zeigt ja ganz erhebliche Wirkungsdifferenzen, welche das Urteil nahe legen, dass die chemischen Eigenheiten der Kationen mindestens eine wichtige Nebenrolle neben dem physikalischen Charakteristikum spielen. Aber die neuere Physikochemie der Kolloide hat ja gezeigt, dass die Prägnanz der Schulzeschen Regel bei den verschiedenen Kolloiden recht verschiedene Grade zeigt, und dass neben der Wertigkeit auch noch andere Momente wirken, welche am meisten mit der elektrolytischen Lösungstension zusammenzuhängen scheinen (siehe die Daten von Freundlich, von Bechhold, von Neisser und Friedemann u. a. S. 221). In dieser Beziehung ist es gewiss von Interesse, dass neuerdings Mathews[3]) auf Grund fortgesetzter Studien an den Funduluseiern auch hier statt der Wertigkeit der Kationen viel mehr ihre Lösungstension als massgebend für die Gegenwirkung gegen den Kochsalzeinfluss in den Vordergrund stellte, wodurch nicht nur einige Fakten verständlich wurden, die sich sonst in den Rahmen des Loebschen Wertigkeitsschemas nicht fügen, sondern vor allem auch die Grundannahme von Loeb unerschüttert bleibt, dass die Salzwirkungen Kolloideinflüsse sind, d. h. dass durch die Kooperation der Salze dem Gefüge der Protoplasten eine normale Festigkeit garantiert wird.

Hält man an dieser Erklärung fest, so begreift man erstens, dass das Kochsalz keineswegs, wie es bis hierher scheinen konnte, eine Ausnahmestellung einnimmt; vielmehr hat schon Loeb[4]) gezeigt, dass, wie

[1]) Höber u. Gordon, Hofmeisters Beitr. **5**, 432 (1904).
[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 129 (1905).
[3]) American Journ. of physiol. **12**, 419 (1905).
[4]) American Journ. of physiol. **3**, 383 (1900).

die reinen $NaCl$-Lösungen, so auch die reinen Lösungen der übrigen Alkalisalze die Entwicklungsmöglichkeit der Funduluseier weitgehend beeinträchtigen, und dass auch diese Lösungen durch die Salze mit mehrwertigen Kationen mehr oder weniger entgiftet werden können. Ferner passt es zu der Vorstellung von der Einwirkung der Salze auf die Kolloide, dass, wenn auch im allgemeinen, wie gesagt, den einwertigen Kationen nicht die paralysierende Fähigkeit der mehrwertigen zukommt, doch das Wasserstoffion vermöge seiner Wanderungsgeschwindigkeit (siehe S. 219 u. 267) eine Sonderstellung einnimmt und nach Mathews[1]) ebenfalls als Antidot gegen die reinen Alkalisalze angewendet werden kann. Schliesslich findet auch die Unmöglichkeit, mit Kupfer- und Quecksilbersalzen die Eientwicklung zustande zu bringen, in der Endstellung ihrer Kationen in der Reihe der Lösungstensionen (siehe S. 140 u. 268) eine gewisse Rechtfertigung.

Ohne Analogie ist nur die sowohl von Loeb[2]) wie von Mathews konstatierte Tatsache, dass auch Salze mit zweiwertigem Kation durch andere Salze mit zweiwertigem Kation, wie etwa $ZnSO_4$ durch $Ca(NO_3)_2$, $MnCl_2$ durch $CaCl_2$, $Co(NO_3)_2$ durch $CaCl_2$, antagonistisch beeinflusst werden können. Indessen kann man darin auch keinen Widerspruch mit der Kolloidtheorie erblicken, solange noch so wenige Erfahrungen über die Kolloidfällungen durch Elektrolytgemische vorliegen.

Ich schliesse an die Erörterung der Fundulusversuche noch eine kurze Besprechung einer anderen Versuchsserie an, welche eine willkommene Ergänzung zu den Experimenten von Loeb bildet. An und für sich kann man sich ja von vornherein kaum etwas Monströseres denken, als dass Salze, die, wie die Alkalisalze und namentlich das Kochsalz, im allgemeinen als recht harmlos gelten, sich als heftige Gifte entpuppen, und dass andere Salze, welche man stets für sehr schädlich gehalten hat, zu Heilmitteln werden. Das Leitmotiv der Kolloidbeziehungen klärt zwar, wie wir sehen, das Rätselhafte einigermassen; immerhin werde ich später davon zu reden haben, dass von einem derartigen Ionenantagonismus, wie wir ihn bei den Funduluseiern kennen gelernt haben, in anderen Fällen nicht die Rede sein kann. Deshalb erhalten die Fundulusversuche zweifellos dann erst eine etwas allgemeinere Bedeutung, wenn sie durch den Nachweis eines ganz analogen Falles aus der Stellung einer vereinzelten Absonderlichkeit herauskommen.

---

[1]) l. c. S. 430.

[2]) Pflügers Arch. **93**, 246 (1902).

Einfluss von Elektrolytgemischen auf die Cilien von Arenicola.

Lillie[1]) studierte die Wirkung der Salze auf die Cilienbewegung an der Larvenform eines Meeresanneliden Arenicola. Diese Bewegung wird momentan durch alle Lösungen reiner Natrium- und Lithiumsalze sistiert, indem die Cilien sich verflüssigen. Weniger schnell lähmen die NH_4- und K-Salze, noch weniger die Ca-, Sr-, Ba-, Mg- und Mn-Salze, auch in Co- und Ni-Salzlösungen dauert der Wimperschlag noch eine Zeitlang, während die Salze des Cu, Zn, Pb, Al, Cr und Fe^{+++} sofort allen Bewegungen ein Ende machen. Uns interessiert hier nun vor allem der Effekt der Kombination von Salzen, und da zeigt sich, gerade wie bei den Fundulusеiern, dass, mit der alleinigen Ausnahme des Hg, durch sämtliche Salze mit zweiwertigem Kation der ungemein deletären $NaCl$-Wirkung entgegengearbeitet wird, indem die Cilien vor der Verflüssigung, also vor der Auflösung ihrer Kolloide, bewahrt werden, und zwar stuft sich bei $^1/_{200}$ m Lösungen die Gegenwirkung gegen $^1/_2$ m $NaCl$, mit der kräftigsten angefangen, in folgender Reihenfolge ab:

$$Mg,\ Ba,\ Ca,\ Sr,\ Mn,\ Fe,\ Co,\ Ni,\ Cd,\ Pb,\ Zn,\ Cu,\ UO_2.$$

Das ist, wie der Vergleich mit den Tabellen S. 140 u. 268 lehrt, die Reihenfolge der Lösungsdrucke, aus welcher nur, gerade so wie dort, Zn und Cd wegen der dort erwähnten Besonderheiten herausfallen.

Von den dreiwertigen Kationen wirken Al, Cr und Fe antitoxisch, ferner das vierwertige Thor.

Die Optima für den Antagonismus liegen für die Erdalkalisalze ungefähr bei $^1/_{400}$ m, für die zweiwertigen Schwermetallsalze bei ca. $^1/_{1600}$ m, für die dreiwertigen bei ca. $^1/_{25600}$ m, für das vierwertige bei $^1/_{100\,000}$ bis $^1/_{200\,000}$ m.

Freilich sind die Optima nicht untereinander direkt vergleichbar; denn niemals ist durch irgend eine Mischung von $NaCl$ mit Thor- oder Aluminiumsalz der stundenlang andauernde Wimperschlag zu erzeugen, wie etwa durch eine günstige Kombination von $NaCl$ mit Co-, Mn- oder Zn-Salz. Vielmehr gilt Folgendes: die drei- und vierwertigen Kationen wirken zwar in so winzigen Dosen antitoxisch, wie in keinem einzigen Fall die zweiwertigen; aber die durch sie erzeugten Optima stehen erheblich hinter den günstigsten Einflüssen der zweiwertigen zurück. Immerhin: der Zusammenhang zwischen antagonistischer Funktion einerseits und Ladungssinn, Wertigkeit, Lösungstension andererseits ist unverkennbar.

---

[1]) American Journ. of physiol. **10**, 419 (1904), ferner: 5, 56 (1901) u. 7, 25 (1902).

Nun blieb bisher die eine Frage noch ganz unerledigt, ob eigentlich die Anionen, welche mit den Kationen dem Gemisch zugeführt werden, ganz irrelevant sind. Loeb[1]) fand, dass die Dauer der Erregbarkeit von Froschmuskeln, welche der Einwirkung reiner isotonischer Lösungen von Natriumsalzen unterworfen werden, von der Wertigkeit des Anions abhängt; sie beträgt weniger als drei Stunden unter dem Einfluss des dreiwertigen Citratanions, 17—19 Stunden bei Sulfat- und 24—25 Stunden bei Acetatwirkung. In jedem Fall kann die Dauer der Erregbarkeit durch Zusatz von $CaCl_2$ gesteigert werden; aber das Citrat erfordert zur Abschwächung seiner Wirkung mehr *Ca*, als das Sulfat, und dieses mehr, als das Acetat. Hiernach erschien es gegeben, die deletären Wirkungen aller reinen Alkalisalzlösungen auf die Funduluseier, die Muskeln und andere Objekte den Anionen zuzuschieben; dann handelte es sich also in allen Fällen um einen Antagonismus zwischen Anionen und Kationen, und die Beziehung zu den Kolloidprozessen lag nur noch näher. Diese ansprechende Hypothese von einem Kontrast zwischen den entgegengesetzt geladenen Ionen liess Loeb später[2]) auf Grund von Versuchen über die Erregung von Muskeln und von Hautnerven wieder fallen, weil diese ihm zu beweisen schienen, dass der Einfluss der Anionen sich nicht nach ihrer Wertigkeit, vielmehr nach ihrem Vermögen, mit *Ca* unlösliche Salze zu bilden, richtet; *Ca* gehört aber zu den natürlichen und notwendigen Protoplasmakomponenten, und so konnte es zu verstehen sein, dass die *Ca*-Salze ein Antidot gegen die Kalkfällungsmittel bilden. Bedeutung der Anionen.

Es kann nun aber daran gezweifelt werden, ob es praktisch ist, die entscheidende Antwort über die Art der Wirkung aller möglichen Ionen gerade im Verhalten von Muskeln, Nerven und anderen differenzierten Objekten zu suchen. Jedenfalls werden wir nachher sehen, dass diese Organe nur in beschränktem Masse Variationen im Elektrolytgehalt ihres Mediums vertragen; die weniger wählerischen Funduluseier und Arenicolalarven eignen sich für diese Versuche weit besser, und da geht auf alle Fälle so viel aus den Angaben von Mathews und von Lillie klar hervor, dass Lösungen verschiedener Salze mit dem gleichen einwertigen Kation und verschiedenen untereinander gleichwertigen Anionen zur Paralysierung ihrer Wirkung zwar recht verschiedene Mengen von mehrwertigem Kation beanspruchen, welche aber durchaus in keiner Beziehung zu dem Calciumfällungsvermögen der Anionen stehen. Nach Mathews' Angaben scheint es vielmehr, als ob die erforderliche Menge

[1]) American Journ. of physiol. **6**, 411 (1902).

[2]) Pflügers Arch. **91**, 248 (1902).

Kation auch hier von der Lösungstension des Anions abhängt, daneben auch von seiner Wertigkeit.

Überblickt man dies ganze Tatsachengebiet, so kann von einer befriedigenden Klarheit natürlich gar nicht die Rede sein; nur das bleibt wohl als Quintessenz, dass die merkwürdigen Antagonismen der einzelnen Elektrolyte ihr Spiegelbild in manchen Kolloidreaktionen erblicken dürfen. Wenn aber das Bild einen verworrenen Eindruck macht, so ist diesmal daran weniger der Gegenstand schuld, als vielmehr der Spiegel, in dem die Dinge trüb erscheinen. Die physikalische Chemie der Kolloide ist von ihrem Abschluss ja noch weit entfernt, und nur so viel ist vorauszusehen, dass jeder Fortschritt in ihr für den Physiologen beachtenswert ist. —

Man würde nun vollkommen fehl gehen, würde man die oben festgestellten Antagonismen als allgemein gültig ansehen und meinen, dass der Sinn der Ringer-Lockeschen Lösung und der Sinn der Zusammensetzung unserer Körpersäfte mit dem Hinweis darauf völlig erklärt ist, dass die kleinen Mengen *Ca* und *Mg* dazu da sind, allein vermöge ihrer doppelten positiven Ladung die grossen Mengen Kochsalz, resp. Chlorionen zu äquilibrieren, denn dann müsste ja, gerade wie bei den Funduluseiern und den Arenicolacilien, an die Stelle der *Ca*- oder *Mg*-Ionen ohne weiteres ein anderes zweiwertiges Kation gesetzt werden dürfen. Das ist aber durchaus nicht angängig. Loeb[1]) stellte selbst fest, dass schon die ausgewachsenen Funduli nicht unempfindlich gegen Kochsalz gemacht werden können, indem man das an den Eiern so wirksam gefundene $ZnSO_4$ zusetzt. Ebensowenig fanden er und Herbst, die für die Funduluseier geltenden Regeln bei der Entwicklung der Seeigeleier anwendbar. Im Milieu von jungen Aalen vermag nach Herbst[2]) nicht einmal *Mg* das *Ca* zu ersetzen. Daraus ergibt sich, dass die Frage, von der wir in diesem Kapitel ausgingen, nämlich die Frage, worauf der eklatante Vorzug der Lösungen von der Art des Meerwassers, der Vorzug der Zusammensetzung unserer Säfte, der Vorzug der Ringer-Lockeschen Lösung beruht, noch unbeantwortet ist. Beginnen wir also noch einmal von vorn!

Der Einfluss von Elektrolytgemischen auf die Muskeln.

Wie gesagt, fand Ringer, dass die Muskeln von Fröschen gewöhnlich in einer isotonischen Kochsalzlösung in spontane Zuckungen geraten, dass aber ein geringfügiger Zusatz von *KCl* diese Zuckungen aufheben und zugleich den Muskeln eine grössere Lebensdauer mit

---

[1]) American Journ. of physiol. **3**, 327 und 383 (1900).

[2]) Arch. f. Entwicklungsmechanik **17**, 482 (1904).

wohlerhaltener Erregbarkeit gewähren kann. Loeb[1]) zeigte, dass die Zuckungen heftiger werden beim Ersatz des Cl^- durch Br^- oder $SO_4^=$ oder $HPO_4^=$, dass aber auch dann K^+ beruhigend wirkt. Overton[2]) stellte fest, dass ein Gehalt von 0·02 % KCl neben 0·65 % $NaCl$ am günstigsten ist; 0·03 % vermindert bereits die Erregbarkeit, 0·065 bis 0·07 % führt schon zu Lähmung und baldigem Tod. Dass auch kleine Gehalte von $CaCl_2$ nach Ringer die spontanen Zuckungen der Kochsalzmuskeln zum Verschwinden bringen, wurde schon erwähnt. Overton stellte dazu weiter fest, dass das Calcium die Muskulatur auch gegen andere Schädigungen als Schädigungen durch $NaCl$ zu schützen vermag; so werden die Muskeln weniger empfindlich gegen hypertonische Lösungen, sie vertragen in Gegenwart von 0·03 % $CaCl_2$ neben dem Kochsalz noch 0·15 % KCl, auch NH_4Cl, $RbCl$, $CsCl$ schädigen weniger in Gegenwart des Calciumsalzes. Ungefähr dieselben Dienste wie Ca tut Sr; Mg übt dagegen keine Schutzwirkungen aus, und Ba regt die Zuckungen gar aufs heftigste an (Loeb); selbst bei einer $BaCl_2$-Verdünnung von 1 : 10000 neben $NaCl$ gehen die Muskeln bald zugrunde. Aber auch die Ba-Wirkung wird ein wenig durch Ca paralysiert[3]). Die gleicherweise zweiwertigen Erdalkaliionen wirken also auf die Muskulatur durchaus nicht gleichsinnig, und Kaliumionen vermindern die anormalen Zuckungen so gut wie Calcium- oder Strontiumionen; jede Beziehung zu den bisherigen Versuchen über die Effekte der Salzmischungen fehlt also, jeder Anhaltspunkt dafür mangelt, dass den Erscheinungen Kolloidvorgänge zugrunde liegen. Und dennoch, die früheren Erörterungen über die Erregbarkeit der Muskeln und Nerven (Kap. 8) haben doch gezeigt, dass, wenn überhaupt irgendwo über den Anteil der Kolloide am Zustandekommen der Funktion ernsthaft debattiert werden kann, es bei diesen Phänomenen der Fall ist, und es erscheint immer noch am richtigsten, nach Punkten zu suchen, wo man an den einen roten Faden, der gefunden ist, anknüpfen kann.

Möglicher Zusammenhang mit den Kolloiden.

Nach dem Studium der reinen Alkalisalzwirkungen auf das elektrische Verhalten des Muskels habe ich (S. 273) die Sätze aufgestellt, dass Erregbarkeit gleichbedeutend ist mit einer gewissen Kolloidkonsistenz in der Plasmahaut, dass Auflockerung oder Lösung der Kolloide zu Aufhebung der Erregbarkeit führt, und dass dieselbe Auflockerung temporär auch im Gefolge des normalen Erregungsvorganges auftritt. Man kann also sagen: nur derjenige Muskel ist erregbar, dessen

[1]) Festschrift f. Fick, Würzburg 1899.

[2]) Pflügers Arch. **105**, 176 (1904).

[3]) Siehe auch: Mathews, Science **17**, 729 (1903).

Plasmahautkolloide noch der Auflockerung fähig sind. Aus diesem Satz kann man zwei Methoden, unerregbar zu machen, herleiten; erstens kann man den Plasmahautkolloiden überhaupt die Fähigkeit nehmen, sich aufzulockern, wie man etwa bei den photomechanischen Reproduktionsverfahren der Chromatgelatine durch Belichtung die Fähigkeit nimmt, aufzuquellen; oder zweitens kann man die Kolloide künstlich ad maximum auflockern, dann kann der natürliche, den normalen Erregungsprozess begleitende Auflockerungsvorgang nicht mehr erfolgen. Tatsächlich lässt sich auf diesem doppelten Wege die Erregbarkeit aufheben. Die zweite Methode befolgt man, wenn man einen Muskel in die Lösung eines Kaliumsalzes oder sonst eines Ruhestrom erzeugenden Salzes einlegt (siehe S. 271); den ersten Zweck erfüllen, wie mir scheint, mehr oder minder die Erdalkalien. Schon früher (S. 274) wies ich darauf hin, dass der Absterbeprozess nicht immer, wie man gewöhnlich meint, mit einer Änderung des elektrischen Verhaltens Hand in Hand geht, dass z. B. in den reinen Lösungen der Erdalkalien die Erregbarkeit der Muskelsubstanz unter Schrumpfung irreversibel verloren geht, ohne dass die alterierte Substanz „negativ" wird. Meiner Ansicht nach beruht das gerade darauf, dass die Erdalkalien die Unterlage für das Negativwerden, für das Entstehen eines Ruhestroms, nämlich den Auflockerungsprozess einschränken. Denn[1]) taucht man einen unversehrten stromlosen Froschmuskel in eine Kaliumsalzlösung, so entsteht sofort ein regulärer Ruhestrom; bespült man aber das Muskelende zuerst eine Weile mit einer $SrCl_2$-Lösung und taucht es dann erst in die Kalilösung, so dauert es eine Zeitlang, bis die Negativierung beginnt. Noch viel ausgesprochener ist diese Verzögerung der Alteration beim $BaCl_2$, und wenn man $BaCl_2$ zugleich mit KCl wirken lässt, so wird der Muskel selbst durch 0·6 % KCl nicht negativiert. Ähnlich verhält sich $SrCl_2$. Beim $CaCl_2$ ist mit der elektrischen Methode der Nachweis einer Paralysierung des Kaliums bisher nicht gelungen.

Diese Versuche klären die Sachlage also wenigstens etwas. Vor allem demonstrieren sie sehr deutlich, dass der lähmende Einfluss des Kaliums und der Erdalkalien ganz verschiedene Dinge sind, sie bringen ferner die von Overton gezeigte Schutzwirkung des Calciums gegen das Kalium in einen Konnex mit den Kolloidvorgängen, welche nach dem Frühern mit grosser Wahrscheinlichkeit zu den Grundlagen der Erregbarkeitsänderungen gerechnet werden können. Man darf sich da-

[1]) Höber: Pflügers Arch. **106**, 623 (1905).

nach vielleicht vorstellen, dass die Erdalkalien in den Säften dazu dienen, den Kolloiden der Plasmahaut eine gewisse Starrheit zu verleihen, welche immerhin nur so gross ist, dass als Grundlagen der Erregbarkeitsvariationen gewisse Variationen in der Starrheit möglich bleiben, welche von den Alkalien besorgt werden. Dass die Erdalkalien in dieser Aufgabe nicht durch jedes beliebige Schwermetallion vertreten werden können, begreift man, wenn man beachtet, dass die Erdalkaliwirkungen auf die Eiweisskörper gerade auf der Grenze der reversiblen Einflüsse zu finden sind (siehe S. 243ff). Natürlich haben diese Anschauungen nur einen provisorischen Wert, da sie ja durchaus nicht das ganze Tatsachenmaterial zu umfassen vermögen. Ich will aber doch noch erwähnen, dass für den Kolloidcharakter der Erscheinungen auch die von Herbst beobachtete Tatsache spricht, dass der Verband der Furchungszellen von Echinodermen sich in kalkfreiem Meerwasser lockert, und dass Herbst selbst dazu neigt, den Tod von Fundulus und anderen Fischen in reiner *NaCl*-Lösung zum Teil auf eine Trennung der Kiemenepithelien voneinander zurückzuführen[1]).

Einfluss der Elektrolytgemische auf andere Organe.

Was nun hier über den Einfluss der physiologischen Salzgemische auf die Erregbarkeit der Froschmuskulatur gesagt ist, das hat, wie es scheint, geradeso bei allen anderen Muskulaturen und bei den Nerven, resp. Ganglienzellen seine Gültigkeit. Seit den grundlegenden Untersuchungen von Ringer[2]) weiss man, dass neben dem Kochsalz bei der Tätigkeit des Herzens *K* und *Ca* ihre wichtige Rolle spielen, welche wahrscheinlich ganz und gar mit der für die Funktion des Muskels zu identifizieren ist (Howell, Loeb, Greene, Lingle u. a.). Auch andere rhythmisch agierende Gebilde, wie der Schirm der Medusen, verhalten sich genau ebenso, so dass man sie geradezu als frei schwimmende Herzen auffassen kann [Loeb[3])]. Ferner hat Loebs Schüler Mac Callum[4]) gezeigt, dass die Darmperistaltik durch diejenigen Natriumsalze, welche auch die Erregbarkeit der Muskeln und Nerven steigern (siehe S. 276 u. 293), durch Sulfat, Phosphat, Tartrat u. a. angeregt wird, auch wenn die Salze nicht von der Schleimhautfläche aus, sondern auf die Peritonealseite geträufelt oder subkutan oder intravenös injiziert, wirken, dass der Einfluss dieser Salze geradeso durch $CaCl_2$ aufgehoben werden kann, wie bei den Froschmuskeln der Gegeneffekt

[1]) Arch. f. Entwicklungsmechanik **9**, 424 (1900) u. **17**, 440ff. (1904).

[2]) Journ. of physiol. **3**, **4**, **6**, 8. British medical. Journ. 1885, 730.

[3]) American Journ. of physiol. **3**, 327 u. 383 (1900).

[4]) University of California Publications **1** (1903 u. 1904). American Journ. of physiol. **10**, 101 (1903) u. 259 (1904).

gegen die *Na*-Salze durch das $CaCl_2$ zu erzeugen war; es hat sich auch gezeigt, dass das $BaCl_2$ wieder seine Sonderstellung unter den Erdalkalien einnimmt und ebenfalls die Peristaltik anregt, und dass auch wieder (siehe S. 293) $CaCl_2$ sein Antagonist ist. Weiter scheint sich die Einwirkung derselben Salze in den gleichen Richtungen auch auf die Sekretionen und Exkretionen zu erstrecken; so sollen nach Mac Callum[1]) Diuresen und Darmsaftabscheidungen, welche durch die Natriumsalze oder durch $BaCl_2$ erzeugt sind, durch $CaCl_2$ teilweise zu hemmen sein, und Loebs Schüler M. Fischer[2]) vermochte die von Bock und Hoffmann[3]) vor langer Zeit beschriebenen Glykosurien infolge von Kochsalzinfusion durch *NaBr*, *NaJ* und $NaNO_3$ in verstärktem Masse zu erzeugen und sie teilweise durch $CaCl_2$ zu beseitigen; den Angriffspunkt für die Anregung und Hemmung der Zuckerabscheidung verlegt Fischer in die Medulla oblongata. Endlich fand Overton[4]) in Verfolgung der früher schon erwähnten Entdeckung Lockes, dass in calciumfreien Kochsalzlösungen die indirekte Erregbarkeit von Froschmuskeln zugrunde geht, dass ein Zusatz von *KCl* diese Lockerung des Zusammenhangs zwischen Nerven- und Muskelerregung noch beschleunigt, dass *Ca* und *Sr* dem *K* entgegenarbeiten, und dass auch die intrazentrale Kontinuität des Reflexbogens an die Gegenwart von *Na* und *Ca* gebunden ist.

So bildet also immer wieder das weit in der Natur verbreitete Dreigespann *Na*, *K*, *Ca* eine physiologische Einheit, welche gewissen Funktionen gewöhnlich eine bestimmte Richtung erteilt, ohne dass aber die Koppelung des Dreigespanns so fest ist, dass nicht jedes seiner Glieder die Funktion jeweilen nach dieser oder jener Seite ablenken könnte. Wie weit das neben den dreien so regelmässig angetroffene Magnesium den Gang der Dinge mit zu beeinflussen vermag, ist heute nicht mit Bestimmtheit zu sagen. Etwas besser sind wir schon über die Mitwirkung der Anionen orientiert, wenn auch ebenfalls noch durchaus unzureichend. — Die Hauptsache ist, dass über die einfache Konstatierung der Unentbehrlichkeit hinaus, mit der ja keine Spur von einem Einblick in das funktionelle Getriebe gewonnen ist, endlich einmal den anorganischen Salzen ganz bestimmte Verrichtungen zugeschrieben werden können, und dass damit ein für allemal den blinden Spe-

[1]) University of California Publications **1**, 81, 115 (1904) u. **2**, 5 (1904).

[2]) University of California Publications **1**, 77 (1903) u. **1**, 87 (1904). Pflügers Arch. **106**, 80 (1905).

[3]) du Bois-Reymonds Arch. 1871, 550.

[4]) Pflügers Arch. **105**, 261 (1904).

kulationen, welche seit Forsters grundlegenden Versuchen in der Physiologie und in der praktischen Medizin ihr Wesen treiben, ein Riegel vorgeschoben wird.

Die „organische Bindung" der Salze.

Zu diesen Spekulationen zähle ich in erster Linie die Meinung, der man heute auf Schritt und Tritt begegnet, dass nicht die Salze als solche ihre wichtige Rolle im Stoffwechsel spielen, sondern dass sie vielmehr erst in organischer Bindung, erst als organisch gebundene Nährsalze ihre Wirkungen entfalten. Ich behaupte nun, dass gerade im Gegenteil bis heute nur von Wirkungen der anorganischen Salze, und dass von einer Wirksamkeit in organischer Bindung überhaupt nicht mit irgend welcher Bestimmtheit geredet werden kann, ja dass die organischen Bindungen in der Art, wie man sie sich nach den landläufigen Definitionen zu denken hat, überhaupt nicht existieren. Wie ich schon im Anfang dieses Kapitels sagte, beruht die Neigung zu der Annahme der organischen Bindungen wohl im Grunde genommen auf dem Wunsch, die rätselhafte Bedeutung der Salze in Einklang mit der bekannten Funktion der organischen Protoplasmakomponenten zu bringen, in deren Veränderungen wir das Fundament für alle Leistungen und für alle Variationen in den Leistungen zu erblicken gewohnt sind. Diesem Wunsche kam zweifellos die Tatsache der organischen Bindung eines metallischen Elementes entgegen, nämlich des Eisens im Hämoglobin; denn immer wieder wird auf diese Bindung als auf das Paradigma hingewiesen, und Bunges bekannte, jahrelang erfolgreich verteidigte Meinung, dass nur aus dem organisch gebundenen Eisen der Nahrung Hämoglobin werden könne, trug noch ganz wesentlich zur Festigung der plausibel gefundenen Auffassung bei. Nun liegt freilich heute kein Grund mehr dafür vor, den organischen Eisenverbindungen einen Vorrang vor den anorganischen als Vorstufen für den Blutfarbstoff einzuräumen; aber nachdem die Hypothese von der Wirkung der Salze durch ihre organische Bindung einmal Anklang gefunden hat, strebt man danach, sie zu generalisieren, und Bunge selbst hat den Versuch gemacht, eine allgemeinere Basis zu geben. Freilich ohne ein bestimmtes Resultat! Das viel zitierte Experiment von Bunges Schüler Lunin[1]), bei welchem Mäuse, die mit einem künstlichen Futter aus reinem gefällten Kaseïn, Fett, Rohrzucker und den Salzen der Milch reichlich genährt wurden, nach einiger Zeit zugrunde gingen, während Kontrolltiere, die mit Milch gefüttert wurden, am Leben blieben, lässt natürlich verschiedene Deutungen zu[2]), und Bunge selbst hat sich ja sehr vor-

[1]) Zeitschr. f. physiolog. Chemie **5**, 31 (1881).

[2]) Siehe dazu die Wiederholung des Luninschen Versuchs durch Falta u.

sichtig ausgesprochen und durchaus nicht die Lösung von organischen Bindungen der Salze als einzige Erklärungsmöglichkeit hingestellt[1]). Einen klareren Hinweis auf die Existenz und Bedeutung der organischen Salzbindungen erblickt man hingegen in den Beziehungen des Kalks zu gewissen Eiweisskörpern, namentlich zum Kaseïn; hier kennt man nicht bloss die Notwendigkeit der Kalksalze für die Gerinnung, sondern auch der sehr reichliche Gehalt der ungeronnenen Milch an nicht ausfallendem Calciumphosphat hat den Gedanken an die Existenz einer Bindung des Salzes ans Kaseïn gefördert. Nun ist es aber eine ganz bekannte Erscheinung bei den Lösungen hydrophiler Kolloide, dass sie das Ausfallen unlöslicher Stoffe, die sich in ihnen bilden, verhindern. Ich brauche ja nur an die Bromsilbergelatine zu erinnern, welche in ihrer Durchsichtigkeit nichts von dem Vorhandensein des sonst als flockigen Niederschlages bekannten Bromsilbers erkennen lässt, oder an die vielen Fälle von „Schutzwirkungen", welche Gelatine, Agar, Eiweiss oder sonstige hydrophile Kolloide auf die leicht ausflockenden Suspensionskolloide, wie Gold, Platin, Arsensulfid u. a., ausüben[2]). Man mag hierin nun freilich, entsprechend den früheren Erörterungen, doch den Ausdruck von gewissen chemischen Reaktionen sehen, welche zur Bildung der „Adsorptionsverbindungen" (siehe S. 214 u. 232) führen. Auf alle Fälle ist aber der Charakter dieser Verbindungen ein ganz anderer, als derjenigen, die etwa das Eisen im Hämatin eingegangen ist. Dafür spricht unter anderem schon die Möglichkeit, das Calciumphosphat der Milch leicht in Calciumoxalat umzuwandeln. Nicht einmal die Verbindung des Kalks mit dem Spaltungsprodukt der fermentativen Einwirkung des Labs, welche als Käse ausfällt, kann man mit der Bildung einer typischen festen organischen Verbindung in Parallele bringen; vielmehr handelt es sich um die unspezifische Einwirkung des zweiwertigen Kations *Ca*, das durch allerlei andere Kationen vertreten werden kann, auf ein relativ leicht fällbares Kolloid[3]), deren Produkt auch keine nach stöchiometrischen Verhältnissen zusammengesetzte Verbindung darstellt. Vollends mangelt jeder zureichende Grund, bei den Neutral-

---

Noeggerath, Hofmeisters Beitr. **7**, 331 (1905). Ferner: Röhmann, Allgem. med. Zentralzeitung 1903, Nr. 1.

[1]) Lehrb. d. Physiol. II, Kap. 7.

[2]) Siehe dazu: Zsigmondy, Zeitschr. f. analyt. Chemie **40**, 697 (1901) u.: Zur Erkenntnis der Kolloide. Jena 1905. Neisser u. Friedemann, Münchner med. Wochenschr. 1903, Nr. 11. Bechhold, Zeitschr. f. physik. Chemie **48**, 385 (1904). Billitzer, ebenda **51**, 144 (1905) u. a.

[3]) Siehe dazu: Loevenhart, Zeitschr. f. physiol. Chemie **41**, 177 (1904).

salzen der Alkalien von den organischen Bindungen zu sprechen (siehe S. 146), wie es unter anderem z. B. Loeb tut, und es beruht ja auch nur auf einer Selbsttäuschung, wenn man mit der Annahme der Bindungen dem Rätsel von den Salzwirkungen auf den Grund zu kommen meint[1]).

Die „Nährsalze".

Für irreleitend halte ich auch alle die vielen Sätze über das richtige, zuträgliche Quantum und Quale an Salzen, welche schon heute, wo wir die allerersten Vorstufen einer Salzphysiologie eben erst betreten, aufgestellt werden. Diese Sätze fussen mit Vorliebe auf Bunges ausgezeichneten Untersuchungen über die Aschenbestandteile von Blut, Milch und ganzem Organismus, deren Bedeutung als Richtschnur für die Aufstellung einer rationellen Ernährungslehre leider nicht bloss von anderen, sondern auch von Bunge selbst im Hinblick auf unsere noch geringen Erfahrungen über die Salzwirkungen übertrieben worden ist. Nicht bloss Lahmann erblickte in den Analysen der Milchasche, deren prozentische Zusammensetzung nach Bunge mit der Zusammensetzung der Asche von den Jungen der schnellwachsenden Säuger übereinstimmt, das Rezept für seine Panacee „Nährsalzmischung", und allerlei Naturärzte und Vegetarianer sind ihm mit den Forderungen nach neuen Salzdiäten gefolgt. Auch Bunge[2]) fasst die Zusammensetzung der Milchasche als Standardwert auf, nach dem die Nahrung sich als zuträglich oder unzuträglich beurteilen lässt. Aus dem Verhältnis von *K* und *Na* in der Frauenmilch zieht er den Schluss, dass die meisten Menschen viel zu viel Kochsalz zu sich nehmen, und damit mindestens ihre Nieren mit Arbeit überbürden; den Reis stellt er höher als die Kartoffel, weil der Reis weit weniger *K* enthält, und darum ein geringeres Verlangen nach Kochsalz erzeugt, als die Kartoffel. Ich will auf diesen zweiten Satz zuerst

---

[1]) Diese Selbsttäuschung spricht sich am deutlichsten in folgendem Satz aus dem jüngst erschienenen „Mineralstoffwechsel" von Albu u. Neuberg (Berlin 1906) aus: „Wenn man berücksichtigt, dass das Kochsalz zum Stoffwechsel selbst in innige Beziehung tritt, . . . dann kann es keinem Zweifel unterliegen, dass selbst das Chlornatrium, dieses schnellstwandernde aller Körpersalze, zu einem guten Teil in eine feste Verbindung mit Geweben, Säften und Blut tritt" (S. 67).

Für ganz verkehrt halte ich die in die Literatur übergegangene Behauptung von Köppe (Die Bedeutung der Salze als Nahrungsmittel. Giessen 1896), dass der Salzhunger, den vegetabilische Ernährung mit sich bringt, darauf zurückzuführen sei, dass in den Pflanzen die anorganischen Salze nur organisch gebunden vorkommen, weshalb „es also nicht so sehr der Unterschied im Gehalt an Kalium- und Natriumsalzen als an neutralen Molekülen und Ionen ist, der das Bedürfnis nach unorganischen Salzen bedingt."

[2]) Lehrb. d. Physiol. 1901, Bd. 2., S. 114. u. 104.

eingehen. Aus allen seinen interessanten Erhebungen geht hervor, dass Bunge wohl das Richtige getroffen hat, wenn er das Bedürfnis nach Kochsalz mit der vegetabilischen Ernährung und speziell mit der Grösse des Kaliumgehaltes der Vegetabilien in Zusammenhang bringt; denn Bunge zeigt, dass reichlichere Zufuhr von Kaliumsalzen auch eine vermehrte Ausscheidung von Kochsalz neben den Kaliumsalzen erzeugt. Die Erklärung für diese Ausscheidungsverhältnisse halte ich allerdings für gewagt; Bunge schreibt: „Wenn ein Kaliumsalz, z. B. K_2CO_3, in wässeriger Lösung mit $NaCl$ zusammentrifft, so findet eine teilweise Umsetzung statt, es bildet sich KCl und Na_2CO_3“. Für die verdünnten Lösungen, welche im Körper enthalten sind, trifft das indessen sicherlich wegen der sehr weitgehenden Dissoziation so gut wie gar nicht zu; deshalb ist auch kaum, wie Bunge meint, die Bildung der blutfremden Salze KCl und Na_2CO_3 die Ursache für ihre Ausscheidung. Aber dies gehört ja eigentlich hier nicht zur Sache. Vor allem erscheint es mir ungerechtfertigt, eine salzreiche Nahrung zu verdammen, weil die Salzausscheidung vielleicht die Niere überanstrengt, was noch nie bewiesen ist, und eine Scheu vor dem Kochsalz, dessen Funktionen noch so wenig bekannt sind, deshalb zu erwecken, weil die Milch relativ weniger Na enthält als unsere gebräuchliche Nahrung. Heute tun sich, auf Grund von Bunges Sätzen, schon viele Ärzte etwas darauf zugute, wenn sie bei Gesunden und Kranken eine starke Verminderung des Salzens der Speisen durchsetzen. Wer aber weiss, ob nicht der grosse Kochsalzverbrauch, der in den Kulturländern herrschend ist, mit der erhöhten Beanspruchung und Leistungsfähigkeit unseres Nervensystems zusammenhängt, dessen Erregbarkeit ja, wie wir sehen, mit den Natriumionen zusammenhängt. Ich bin weit entfernt davon, das zu behaupten; ich glaube nur, man soll davor warnen, dass wir unsere Anschauungen von den Salzen, deren Beurteilung von viel grösserer Bedeutung zu sein scheint, als man je bisher gedacht hat, nach irgend einer Seite hin heute schon festlegen, wo das Experiment doch eben erst das Urteil über die Salze von den persönlichen Ideen über sie zu befreien beginnt.

Zehntes Kapitel.

Ionenpermeabilität.

Bis hierher bot das Studium der Einwirkungen der physiologisch in Frage kommenden Alkali- und Erdalkalisalze auf die lebenden Organismen nicht den mindesten Anlass, von dem durch Overton aufgestellten Prinzip der Impermeabilität der Plasmahaut für Neutralsalze abzugehen. Im Gegenteil, gerade Overtons Studien der Kaliumsalzwirkungen auf den Muskel zeigten schlagend, dass weitgehende funktionelle Änderungen von den Salzen abhängen können, ohne dass diese ins Innere der lebenden Protoplasten eindringen; ich wiederhole, dass die Muskeln, welche durch die isotonischen Lösungen gewisser Kaliumsalze total, aber reversibel gelähmt werden, unmöglich lange Zeit ihr normales Volumen behalten könnten, wenn die Lähmung auf das Eindringen der Kaliumsalze ins Innere der Muskeln zurückzuführen wäre. Wir haben wohl früher Fälle kennen gelernt, in denen Salze ins Innere der Zellen gelangen (siehe S. 179), aber es unterliegt für mich keinem Zweifel, dass diese Aufnahme auf einem Prozess beruht, welcher gar nichts mit der Diffusion einer plasmahautlöslichen Substanz ins Innere der Zelle zu tun hat, sondern ein komplizierterer Vorgang ist. Weitaus die meisten Zellen der Metazoen haben, so wie es Overton gezeigt und aufgefasst hat, eine für Salze impermeable Plasmahaut, und es hiesse ein ungemein wichtiges Prinzip, das bereits viele Dienste geleistet hat, unnötig aufgeben, wollte man, wie C. Herbst und Loeb, alle Salzwirkungen ins Innere der Zellen verlegen, in das die Salze zuerst per diffusionem vorzudringen hätten. Gewiss können Salze in viel mehr Zellen aufgenommen werden, als es bis heute mit Bestimmtheit konstatiert ist; mindestens enthalten ja alle Zellen von Jugend auf Salze, und diese müssen einmal in die Zellen hineingelangt sein; aber das Wie ist eine noch ungelöste Frage, welche unter anderem mit der Frage der sekretorischen Beförderung, einem der grossen Rätsel in der Physiologie, aufs engste verbunden ist. Für all das, was jedoch bisher an Wirkungen von Neutralsalzen konstatiert wurde, erübrigt die Erörterung dieser schwierigen Frage, weil wir die Wirkungen vorläufig als Oberflächenwirkungen ansehen können.

Nun bleibt mir allerdings noch die Aufgabe, auf eine physikalisch vollkommen durchsichtige Form von Salz-, resp. Ionenwirkungen einzugehen, welche, so abstrus es zunächst klingt, ins Innere der intakten Zellen verlegt werden darf, ohne dass man die Annahme von der Impermeabilität der Plasmahaut für Salze aufzugeben braucht; es ist möglich, Ionenpermeabilität.

dass ein Elektrolyt prompt und andauernd plasmolysiert, und dass dennoch Bestandteile von ihm im Innern der Zelle zur Wirkung gelangen.

Ostwald[1]) hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass, wenn eine künstliche Niederschlagsmembran keine nachweisbare Spur von einem Salz aus dessen Lösung in reines Wasser übertreten lässt, damit keineswegs gesagt ist, dass die Membran für die Ionen und die undissoziierten Moleküle impermeabel ist. Vielmehr ist es möglich, dass die Membran für eines der Ionen sogar ganz leicht durchlässig ist, nur ist diese Durchlässigkeit analytisch nicht nachweisbar. Denn mag die Membran etwa für ein Anion noch so gut permeabel sein, wenn sie es nicht für das gleichzeitig in der Lösung enthaltene Kation auch ist, so wird wegen der grossen elektrostatischen Anziehungskräfte, welche sofort in Aktion treten, wenn die Anionen durch Diffusion sich merklich von den Kationen zu trennen beginnen, jede nennenswerte Anionenverschiebung unmöglich. Damit ist aber nun nicht etwa gesagt, dass die ganze Ionenpermeabilität überhaupt illusorisch ist; nur sind ihre analytisch nachweisbaren Folgen an zwei bestimmte Bedingungen geknüpft. Nämlich sobald man erstens jenseits der anionendurchlässigen Membran an die Stelle von reinem Wasser eine Elektrolytlösung bringt, deren Anionen ebenfalls die Membran passieren können, dann ist ein Ionenaustausch durch die Membran hindurch möglich, dessen ungehemmter Fortgang nur an die eine Bedingung gebunden ist, dass gleiche Elektrizitätsmengen in der einen und anderen Richtung wandern. Die zweite Möglichkeit für den analytischen Nachweis der Ionenpermeabilität besteht darin, dass man zu dem Salz mit permeierendem Anion ein zweites mit permeierendem Kation in die Lösung bringt.

Es erhebt sich natürlich die Frage, inwieweit diese Fälle für den Nachweis einer Ionenpermeabilität rein fiktiv sind. Tammann[2]) und Walden[3]) haben in eingehenden Studien an anorganischen Traubeschen Niederschlagsmembranen gezeigt, dass, wenn auch dadurch, dass die Membranen selbst durch die verschiedenen Elektrolyte eigenartig verändert werden, die Verhältnisse ziemlich unübersichtlich werden, doch im Grunde an den Ostwaldschen Prinzipien festgehalten werden kann. Wichtiger ist für uns, für die es sich um die Erörterung der physiologischen Probleme handelt, die Frage, ob die Plasmahäute eine Ionenpermeabilität aufweisen; denn wenn es der Fall ist, so erweitern

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **6**, 71 (1890).
[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 255 (1892).
[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 699 (1892).

sich erstens unsere Vorstellungen über die Möglichkeiten der Salzwirkungen, und zweitens erfahren wir zum ersten Male etwas über einen Modus, durch den Ionen ins Zellinnere gelangen können.

Ionenpermeabilität bei den Blutkörperchen.

An den Blutkörperchen ist nun tatsächlich mit Sicherheit das Vorkommen einer Anionenpermeabilität nachgewiesen worden. Hamburger[1]) und v. Limbeck[2]) haben die Beobachtung gemacht, dass, wenn man durch Blut Kohlensäure leitet, Chlor aus dem Serum in die Körperchen übertritt, und gleichzeitig die Alkaleszenz des Serums zunimmt. Die ursprüngliche Erklärung, dass Kochsalz in die Körperchen einwandert, und Kaliumcarbonat aus ihnen austritt, musste aufgegeben werden, als Gürber[3]) zeigte, dass die Verteilung von K und Na über die Körperchen und das Serum infolge der CO_2-Einleitung keinerlei Veränderung erfährt; Gürber nahm deshalb an, dass nicht $NaCl$ in die Blutkörperchen einwandert, sondern HCl, und dass aus der Restanz von Na_2CO_3 die sich einstellende alkalische Reaktion resultiert. Aber auch diese Erklärung ist verlassen worden, und heute kann man, auf eine Anzahl von verschiedenen Experimenten gestützt, welche zum gleichen Ergebnis führen, behaupten, dass beim Durchleiten von CO_2 durch Blut das lipoidlösliche Gas in die Körperchen eindringt, dass dort durch eine Reaktion wahrscheinlich mit Eiweisskörpern (siehe S. 120) Kohlensäureionen HCO_3^- und CO_3^- entstehen, und dass diese entlang ihrem Konzentrationsgefälle in das Serum, das weniger Kohlensäureionen enthält, übertreten, indem gleichzeitig Chlorionen, ebenfalls entlang dem Konzentrationsgefälle, in die Blutkörperchen einwandern. Diese zuerst von Koeppe[4]) aufgestellte Theorie wird durch folgende Versuche gestützt:

Chemischer Nachweis derselben.

1. Wenn man Blutkörperchen abzentrifugiert und sie in einer isotonischen Trauben- oder Rohrzuckerlösung suspendiert und dann CO_2 durchleitet, so wird die Flüssigkeit nicht alkalisch.

2. Wenn man durch einen Brei abzentrifugierter Blutkörperchen CO_2 leitet und dann die Blutkörperchen in eine reine isotonische $NaCl$-Lösung einträgt, so wird die Flüssigkeit viel stärker alkalisch, als wenn man die Durchleitung durch Blut vornimmt.

3. Wenn man Blutkörperchen in der isotonischen Lösung irgendeines indifferenten Natriumsalzes suspendiert und dann CO_2 einleitet,

[1]) Zeitschr. f. Biologie **28**, 405 (1891).
[2]) Arch. f. experim. Pathol. **35**, 309 (1895).
[3]) Sitzungsber. d. physik.-med. Gesellsch. in Würzburg 1895.
[4]) Pflügers Arch. **67**, 189 (1897).

so wird die Flüssigkeit stark alkalisch (Hamburger). Auf Grund der bisherigen Annahme kann man das dahin deuten, dass die Plasmahaut der Blutkörperchen nicht bloss für Cl^-, sondern dass sie überhaupt für Anionen durchlässig ist: damit stimmt dann überein, dass sich, geradeso wie für das Chlor, auch für SO_4 und NO_3 nachweisen lässt, dass sie bei CO_2-Einleitung aus der Suspensionsflüssigkeit in die Körperchen übertreten [Hamburger und van Lier[1])]. Nun hat Koeppe mit Recht betont, dass, wenn ein Anionenaustausch durch die Oberfläche der Blutkörperchen hindurch erfolgt, nur ein Austausch gleicher Elektrizitätsmengen dabei in Frage kommen kann; wenn also zu den auswandernden Ionen CO_3^- gehört, so müssen stets an Stelle von 1 CO_3^- 2 Cl^- treten; das ist aber gleichbedeutend mit einem Anwachsen des osmotischen Druckes der Körperchen auf Kosten des Druckes der Flüssigkeit, die entstehende Druckdifferenz muss sich durch Quellung der Blutkörperchen ausgleichen. Wenn hingegen die Suspensionslösung statt $NaCl$ Na_2SO_4 enthält, so wird an Stelle von 1 auswandernden $CO_3^=$ auch nur 1 $SO_4^=$ einrücken, resp. statt zweier austretenden HCO_3^- wird 1 $SO_4^=$ eintreten; der osmotische Druck der Blutkörperchen und demnach auch ihr Volumen wird also mindestens nicht steigen dürfen. Mit diesen wichtigen Forderungen der Hypothese vom Ionenaustausch stimmen nun die Experimente vortrefflich überein. Bringt man nämlich gleiche Quanta Blutkörperchen in die isotonischen Lösungen von Rohrzucker, Na_2SO_4, KNO_3, $NaNO_3$ und $NaCl$, leitet CO_2 durch und zentrifugiert, so zeigt es sich, dass sich aus den beiden ersten Lösungen ein ungefähr gleich grosses Volumen Blutkörperchen absetzt, ebenso aus den letzten drei Lösungen, dass aber das Volumen bei den letzten drei erheblich grösser ist, als bei den ersten zwei. Ferner zeigt sich, dass, wenn man in Lösungen von $NaCl$, KNO_3 und Na_2SO_4 der gleichen Menge mit CO_2 behandelter Blutkörperchen das gleiche Volumen erteilen will, die Lösungen nicht den gleichen osmotischen Druck haben dürfen: vielmehr findet man, dass die entsprechenden Lösungen etwa die folgenden Gefrierpunktserniedrigungen haben:

$NaCl$	Versuch I: $\Delta = 0{\cdot}530$	Versuch II: $\Delta = 0{\cdot}444$
KNO_3	$0{\cdot}537$	$0{\cdot}452$
Na_2SO_4	$0{\cdot}507$	$0{\cdot}399$

Man sieht, dass die osmotischen Drucke der $NaCl$- und der KNO_3-Lösung in den beiden Versuchen einander gleich sind, während zur Erteilung des gleichen Körpervolumens durch Na_2SO_4 schon ein geringerer Druck aus-

[1]) Engelmanns Arch. f. Physiol. 1902, 492.

reicht, weil in der Na_2SO_4-Lösung die Körperchen bei der CO_2-Durchleitung relativ am wenigsten in ihrer Form verändert werden [Hamburger[1]).]

Nach all diesem[2]) kann es als bewiesen gelten, dass die Plasmahaut der Blutkörperchen für Anionen durchlässig ist; dieser Satz gilt sowohl für die roten, wie für die weissen Blutkörperchen [van der Schroeff[3])]. Diese Ionenpermeabilität ist ein physiologisches Phänomen, da von Hamburger gezeigt worden ist, dass es ein reversibler Prozess ist, und dass die Bedingungen für die Reversion in der periodisch wechselnden Venosität und Arterialität des Blutes gegeben sind. Treibt man nämlich das einmal eingeleitete CO_2 wieder aus, so kehrt das Chlor an seinen Platz im Serum zurück; offenbar ist also auch die Reaktion im Innern der Blutkörperchen, bei welcher ursprünglich, wohl durch Bindung von H^+, aus der eingetretenen schwachen Kohlensäure die Kohlensäureionen freigemacht werden, ein umkehrbarer Vorgang.

Elektrischer Nachweis der Ionenpermeabilität der Blutkörperchen.

Man kann nun das Problem der Ionenpermeabilität auch noch von einer ganz andern Seite her anpacken. In demselben Aufsatz, in welchem Ostwald[4]) die Möglichkeiten der Permeabilität einer Niederschlagsmembran für die einzelnen Bestandteile einer Elektrolytlösung diskutiert, konstatiert er auch, dass eine ionenpermeable Membran der Sitz einer elektromotorischen Kraft sein muss. Denn formal verhält sich ja eine für eine Ionensorte permeable Membran ganz wie eine Elektrode; wie diese etwa, in reines Wasser eingetaucht, analytisch unfassbare Mengen Kationen in das Wasser entsendet und selbst dabei negative Ladung annimmt, ebenso ladet eine kationenpermeable Membran, welche auf der einen Seite von einer Elektrolytlösung, auf der andern Seite von Wasser bespült wird, das Wasser positiv, während die Lösung negative Ladung annimmt.

Wenn es nun richtig ist, dass die Oberflächenschicht der Blutkörperchen anionenpermeabel ist, wie man nach den angeführten Versuchen schliessen muss, so muss das Innere des Blutkörperchens, wenn dieses in reinem Wasser, resp., da das nicht möglich ist, in einer isotonischen elektrolytfreien Lösung, etwa in einer Rohrzuckerlösung, suspendiert wird, positive Ladung annehmen, indem einige Anionen das Blutkörperchen verlassen. Der Versuch zeigt jedoch, dass es negative Ladung führt. Man kann das so nachweisen, dass man in Rohrzuckerlösung

[1]) Osmotischer Druck u. Ionenlehre **1**, 202 ff.

[2]) Siehe auch: v. Korányi u. Bence, Pflügers Arch. **110**, 513 (1905).

[3]) Engelmanns Arch. 1902, S. 119.

[4]) Zeitschr. f. physik. Chemie **6**, 71 (1890).

suspendierte Blutkörperchen in ein Potentialgefälle bringt, man sieht sie dann im Mikroskop zur Anode wandern [Höber[1])], gerade so, wie man kleine an Quarzfäden aufgehängte und in verschiedene Lösungen eingetauchte Elektroden je nach ihrer Ladung in einem Potentialgefälle der Anode oder der Kathode näher rücken sieht [Billitzer[2])]. So weit scheint es also durchaus nicht, als ob die Blutkörperchen anionenpermeabel sind, im Gegenteil, man könnte eher an Kationenpermeabilität glauben. Indessen ist es rationeller, das anodische Verhalten der Blutkörperchen aus dem Verhalten ihrer Plasmahautkolloide Lecithin und Eiweiss herzuleiten, von denen ich nachgewiesen habe, dass sie für gewöhnlich negative Kataphorese zeigen (siehe S. 260). Damit stimmt dann auch überein, dass Blutkörperchen, gerade so wie Eiweiss, Lecithin, Karminkörnchen und andere anodische Suspensionen, ganz gleichartig unter dem Einfluss dreiwertiger Kationen, wie Al^{+++} oder Fe^{+++}, kathodisch werden.

Ganz anders gestaltet sich aber die Kataphorese der Blutkörperchen, wenn man sie mit CO_2 behandelt [Höber[3])]; unter dieser Bedingung zeigen sie sich in der Tat, wie in den früher besprochenen Versuchen, anionendurchlässig. Wenn man nämlich die Blutkörperchen vom Menschen in einer isotonischen Rohrzuckerlösung, resp., um die Leitfähigkeit etwas zu erhöhen, in einer Rohrzuckerlösung mit 0·02% $NaCl$-Zusatz suspendiert und nun CO_2 einleitet, so bewegen sich alsbald die Blutkörperchen in Richtung des positiven Stromes, sie nehmen also positive Ladung an. Natürlich liegt es nahe, diese Positivierung auf die Umladung der Plasmahautkolloide durch die H^+-Ionen der Kohlensäure zu beziehen, welche ja, wie wir früher sahen, gegenüber allen anodischen Kolloiden von ähnlicher Aktivität sind, wie etwa Al^{+++} oder Fe^{+++}. Aber — und das ist entscheidend — während es bei einem Gehalt der Suspensionslösung von 0·02% $NaCl$ mit Leichtigkeit glückt, die Blutkörperchen kathodisch zu machen, gelingt es nur äusserst schwer oder gar nicht in 0·8% $NaCl$. Dies ist vorauszusehen. Angenommen die Plasmahaut der CO_2-behandelten Blutkörperchen ist permeabel für Anionen, so wird das Blutkörperchen in einer Nonelektrolytlösung kathodisch, weil einige Anionen entlang ihrem Konzentrationsgefälle auswandern; suspendiert man nun aber das Blutkörperchen in einer Elektrolytlösung, deren Anionenkonzentration über die im Körpercheninnern überwiegt, so müssen gerade umgekehrt einige

[1]) Pflügers Arch. **101,** 627 (1904).
[2]) Drudes Ann. **11,** 902 u. 937 (1903).
[3]) Pflügers Arch. **102,** 196 (1904).

Anionen entlang dem nunmehr entgegengesetzt gerichteten Gefälle in die Körperchen einwandern, und diese werden negativ. Eine 0·8%ige *NaCl*-Lösung wird aber ungefähr so viele oder mehr Anionen in der Volumeneinheit enthalten, wie der Blutkörpercheninhalt; deshalb bleibt das Körperchen auch unter dem CO_2-Einfluss anodisch oder wird elektrisch-neutral. — Mit dieser Erklärung stimmt eine Reihe von Tatsachen gut überein:

1. würde die Umladung in den dünnen *NaCl*-Lösungen doch nur auf der Umladung der Plasmahautkolloide und nicht auf Anionenpermeabilität beruhen, und bliebe diese Umladung nur aus irgend einem nicht nachweisbaren Grunde bei den stärkeren *NaCl*-Lösungen aus, so müssten anodische Kolloide sich gerade so verhalten; in Wirklichkeit lassen sich aber Lecithin und anodische Kohlenpartikel durch CO_2 sowohl in dünner wie in stärkerer *NaCl*-Lösung positivieren.

2. da die isotonische *NaCl*-Lösung für Blutkörperchen vom Frosch ca. 0·65 %ig, für Blutkörperchen vom Menschen, ca. 0·95 %ig ist, so haben die ersteren wahrscheinlich weniger Anionen pro Volumeneinheit in sich, als die letzteren. Dann müssen die ersteren aber auch in dünneren *NaCl*-Lösungen bei CO_2-Einleitung dauernd anodisch bleiben, als die letzteren. Und das stimmt tatsächlich. Ich fand, dass beide Sorten Körperchen leicht in 0·02 % *NaCl* positiviert werden können, dass die Froschkörperchen aber in ca. 0·3 % *NaCl*, die menschlichen erst in 0·5—0·7 % *NaCl* elektrisch neutral werden, und dass die Froschkörperchen schon von 0·5 % *NaCl* ab dauernd anodisch bleiben, die menschlichen erst von ca. 0·8 % ab.

Was für Kochsalzlösungen gilt, gilt ebenso auch für Lösungen von Na_2SO_4 und Na_2HPO_4. Danach ergibt also auch die elektrische Prüfung, dass die Blutkörperchen anionenpermeabel sind, allerdings erst unter dem CO_2-Einfluss anionenpermeabel werden. Durchleitung von Luft macht den Vorgang rückgängig.

Funktionelle Permeabilitätsänderungen.

Auf die Konstatierung des Faktums, dass die Anionenpermeabilität sich erst unter dem CO_2-Einfluss einstellt und bei Luftdurchleitung wieder verschwindet, möchte ich besonderen Nachdruck legen. Denn es ist hiermit zum ersten Male konstatiert, dass die Plasmahaut funktionelle reversible Abänderungen der Permeabilität erfahren kann. Wir wissen ja bisher gar nichts darüber, wie irgend einer der Nahrungsstoffe, wie Eiweisskörper, Kohlenhydrate, Fette, Aminosäuren, Salze von den Zellen aufgenommen werden; wir wissen nur, dass sie nicht in die Zellen hineindiffundieren. Ich

habe früher (S. 183) erwähnt, dass Overton eine Möglichkeit diskutiert hat, wie man sich das notwendige Eindringen der genannten Substanzen vorstellen könnte, dass eine Umwandlung der plasmahautunlöslichen Stoffe in plasmahautlösliche durch die Plasmahaut selbst in Frage kommen könnte. Hier haben wir den Beweis dafür, dass durch einen sehr verbreiteten Effekt der Tätigkeit der Zellen, nämlich durch das Auftreten von Kohlensäure, eine Zunahme der Durchlässigkeit zustande kommt, und man kann es vorderhand nicht als ausgeschlossen betrachten, dass der Kohlensäure diese Rolle öfter auch an anderen Zellarten zufällt (siehe auch S. 318).

Wir werden allerdings später noch von einem anderen Modus der funktionellen Permeabilitätserhöhung zu reden haben, und das ist schon deshalb von Wichtigkeit, weil die Kohlensäure sicher nicht bei allen Plasmahäuten zur Erhöhung der Durchlässigkeit Verwendung findet. Suspendierte Hefezellen verhalten sich z. B. durchaus nicht, wie Blutkörperchen; sie wandern in allen Alkalisalzlösungen kataphoretisch zur Anode, mag in die Lösungen Kohlensäure eingeleitet sein oder nicht, eine Permeabilität für bestimmte Ionen ist also bisher bei ihnen nicht nachgewiesen[1]). Ebenso wenig sind, wie wir noch sehen werden, die Muskeln vom Frosch in bezug auf die Ionenpermeabilität mit den Blutkörperchen zu vergleichen[2]).

---

[1]) Noch nicht veröffentlichte Versuche.

Galvanotropismus.

[2]) Durch die von mir zum Nachweis der Ionenpermeabilität bei den Blutkörperchen verwendete Methode, die Beobachtung der Richtung der Kataphorese in ihrer Abhängigkeit von der Salzkonzentration des Mediums, wird es nahe gelegt, auch einige analoge Erscheinungen von einem Richtungswechsel im Galvanotropismus von Infusorien als Symptome einer Ionenpermeabilität aufzufassen und den Galvanotropismus danach überhaupt aus dem Bestehen einer Ionenpermeabilität herzuleiten. In der Tat haben sich denn auch vor kurzem Coehn u. Barratt [Zeitschr. f. allgem. Physiol. 5, 1 (1905)] meiner Methode für die Untersuchung von Paramäcien bedient, sie haben die von Loeb und Budgett [Pflügers Arch. 65, 518 (1897)] aufgefundene Tatsache bestätigt, dass Paramäcien in destilliertem Wasser zur Kathode, in starken $NaCl$-Lösungen zur Anode wandern, sie haben selbst festgestellt, dass dasselbe für stärkere $NaHCO_3$-Lösungen gilt, und haben dann auf diese Vorgänge meine Erklärungsweise angewendet, d. h. die Bewegungsrichtung auf das Bestehen einer Anionenpermeabilität zurückgeführt. — Aber meiner Ansicht nach versagt dieser Erklärungsmodus hier erstens deshalb, weil in 0·8%igen $NaCl$-Lösungen infolge veränderter Cilienstellung die Paramäcien auch ohne Strom sich in entgegengesetzter Richtung bewegen, als normal, nämlich rückwärts schwimmen [Pütter, Engelmanns Arch. f. Physiol. 1900, Suppl. Jennings, Journ. of comp. Neurol. and Psychol. 14, 442 (1904)], und weil zweitens in der Kochsalzlösung die Schwimmrichtung allmählich von selbst wieder normal und der Galvanotropismus wieder kathodisch wird [Pütter, l. c., ferner: Bancroft, Pflügers Arch. 107, 535 (1905)].

Ionenpermeabilität bei Muskeln und Nerven.

Das Phänomen der Ionenpermeabilität nimmt nun nicht bloss Stellung zu den Fundamentalfragen der Stoffaufnahme und -abgabe, sondern es versucht auch, sich der Sphinx des Erregungsvorganges zu nähern. Das greifbarste Symptom der Erregung, der Aktionsstrom, muss ja auf alle Fälle auf Bewegung von Ionen in den Lösungen des Organismus beruhen, und dass seine elektromotorische Kraft unter anderem von einer relativen Beschränkung dieser Bewegung durch eingeschaltete Membranen bestimmt sein kann, dafür bieten ja die eben erörterten Verhältnisse bei den Blutkörperchen ein Beispiel. Schon vor 16 Jahren hat Ostwald[1]) solche Zusammenhänge im Sinn gehabt und die Meinung geäussert, dass „nicht nur die Ströme in Muskeln und Nerven, sondern auch namentlich die rätselhaften Wirkungen der elektrischen Fische durch die Eigenschaften der halbdurchlässigen Membranen ihre Erklärung finden werden". Von Bernstein ist dann neuerdings gezeigt worden, wie man das zugänglichste elektrische Phänomen am lebenden Organismus, welches, wie wir früher schon sahen (S. 272), zugleich ein Analogon des Aktionsstroms ist, nämlich den Ruhestrom, unter Zugrundelegung bestimmter Eigenschaften der Plasmahäute erklären kann.

Der Ruhestrom.

Der verletzte Muskel eines Frosches repräsentiert bekanntlich eine Art galvanischen Elementes, von dem man Strom beziehen kann, wenn man eine Ableitung an der Stelle der Verletzung und eine zweite irgendwo an einer unverletzten Stelle in beliebiger Entfernung von der verletzten anbringt. Die elektromotorische Kraft, die man messen kann, beträgt günstigstenfalls mehr als 0,08 Volt; die unverletzte Stelle ist der positive, die verletzte der negative Pol des Elementes. Die Frage ist nun: in welcher Weise funktioniert diese Kette, die sich gegenüber den gewöhnlichen galvanischen durch den Mangel an Leitern erster Klasse wesentlich unterscheidet, und: wo haben hier die hauptsächlichen Potentiale, welche den Elektrodenpotentialen der galvanischen Ketten entsprechen, und welche sich ja zu der nicht unbeträchtlichen elektromotorischen Kraft von fast $^1/_{10}$ Volt summieren, ihren Sitz?

— Die Tatsachen des Galvanotropismus werden, glaube ich, noch immer am besten durch die Annahme von Loeb und Budgett erklärt, dass der konstante Strom an der Protoplastenoberfläche Änderungen von Ionenkonzentrationen herbeiführt, welche als Reize wirken; das Prinzip dieser Konzentrationsänderungen scheint mir in den früher (S. 280) erwähnten Versuchen von Nernst und Riesenfeld gegeben zu sein (siehe auch S. 313).

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie 6, 71 (1890).

Die Hermannsche Theorie verlegt die elektromotorische Kraft in die „Demarkationsfläche", d. h. in die Grenze zwischen der verletzten, abgestorbenen und der unverletzten, lebenden Substanz, und betrachtet als Ursache ihres Auftretens die chemische Veränderung, welche den Absterbeprozess an der protoplasmatischen Substanz begleitet. In der Tat kann ja auch gar kein Zweifel darüber bestehen, dass Potentiale vorhanden sind, sobald am Ort des mit chemischen Vorgängen einhergehenden Absterbens die Art oder die Konzentration der Elektrolyte im Vergleich zu dem der Nachbargebiete sich ändert. Nur fragt es sich, ob diese Potentiale gross genug sind, um die Gesamtkraft der Kette von 0·08 Volt zu erklären, und ob sie sich in der nötigen Weise addieren und nicht subtrahieren. Diese Fragen sind vom Standpunkt der modernen Elektrochemie aus zuerst von Oker-Blom[1]) diskutiert worden.

Der Ruhestrom als Strom einer Konzentrationskette.

Er geht von der Grundannahme aus, dass der Muskelinhalt und die Muskelumgebung zwei verschiedene Elektrolytlösungen repräsentieren. Wählen wir für ein Modell den einfachsten Fall, dass die beiden Lösungen sich nur durch die Konzentration des Elektrolyten E voneinander unterscheiden, so hätten wir von einer Stelle der Muskelsubstanz zu ihrer Umgebung und von dieser an einer anderen Stelle wieder zur Muskelsubstanz zurück den Elektrolytkreis $c_1E \mid c_2E \mid c_1E$, in welchem natürlich kein Strom fliesst, obgleich an den Grenzen der verschieden konzentrierten Elektrolyte Potentiale vorhanden sind. Schiebt man nun an einer der beiden Grenzen einen neuen Elektrolyten ein, welcher das Resultat der chemischen Änderung an der Demarkationsfläche markieren soll, am besten eine Säure, um möglichst der landläufigen Annahme der Säurebildung an einer Verletzungsstelle gerecht zu werden, so erhält man nun einen Elektrolytkreis $c_1E \mid c_2E \mid c_3E_s \mid c_1E$, in welchem, wie Oker-Blom zeigt, ein Strom fliesst. Indessen ergibt sich, dass dies Modell die Verhältnisse beim Muskel nur sehr unvollkommen darstellt. Denn selbst Ketten vom Typus:

0·1-norm. $NaCl$ | 0·00001-norm. $NaCl$ | 0·1-norm. Milchsäure | 0·1-norm. $NaCl$,

in denen also die ganz unverhältnismässig hohe Säurekonzentration von $^1/_{10}$-norm. Verwendung gefunden hat, geben nur elektromotorische Kräfte von 0·04—0·05 Volt.

Wichtiger sind Modelle, in denen darauf Rücksicht genommen wird, dass der an der Demarkationsfläche sich bildende Elektrolyt an zwei Lösungen, den Muskelinhalt und die Muskelumgebung, angrenzt, welche sich möglicherweise nicht bloss durch ihren Gehalt an gelösten

[1]) Pflügers Arch. 84, 191 (1901).

Elektrolyten, sondern auch als Lösungsmittel voneinander unterscheiden. Oker-Blom weist auf den interessanten Fall hin, dass eine Kombination: 0·1-norm. KCl | H_2O | 0·1-norm. HCl | 1·0-norm. Mannit | 0·1-norm. KCl, welche nach den Gleichungen für die Flüssigkeitsketten stromlos ist, in Wirklichkeit Strom liefert, weil die Überführungszahlen der Ionen (S. 85) in reinem Wasser und in einer Lösung von Mannit oder einem andern Nonelektrolyten etwas differieren. Aber auch die Eigenschaften dieser Modelle befriedigen nicht. Denn repräsentiert die Mannitlösung die unverletzte Substanz des Muskels, die Salzsäure den neu entstandenen Elektrolyten an der Demarkationsfläche, so wie es etwa die Fig. 32 darstellt, so erhält man zwar, wie von einem verletzten Muskel, einen Strom, wenn man aus dem Wasser und aus der Mannitlösung ableitet; aber sollte die Analogie vollkommen sein, so müsste man ebenso auch stets einen Strom erhalten, wenn man von den Punkten a und b ableitet, welche zwei unverletzten, in verschiedenem Abstand von der Demarkationsfläche befindlichen Stellen des Muskels entsprechen. Das ist aber erst dann der Fall, wenn die Säure bis zum Punkt a diffundiert ist. Oker-Blom schliesst deshalb, dass „sich das elektromotorische Verhalten des verletzten lebenden Muskels von einer einfachen chemischen Konzentrationskette entschieden unterscheidet".

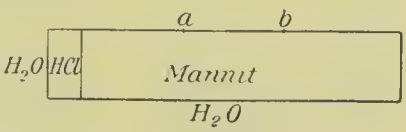


Fig. 32.

Die Membrantheorie des Ruhestroms.

An die Ketten von der Art der Mannitketten knüpfte nun Bernstein[1]) von neuem eingehende Betrachtungen an[2]). Angenommen in der Elektrolytkombination $c_1E \underset{\text{I}}{|} c_2E \underset{\text{II}}{|} c_1E$ seien die Ionengeschwindigkeiten an der Grenzfläche I andere, als an der Grenzfläche II, der Art, dass auch die Überführungszahlen $n = \frac{u}{u+v}$ und $1-n = \frac{v}{u+v}$ differieren, so muss ein Strom zustande kommen, dessen elektromotorische Kraft in Volt:

$$\pi = 0{\cdot}0575 \left(\frac{u_1 - v_1}{u_1 + v_1} - \frac{u - v}{u + v} \right) \log \frac{c_1}{c_2}$$

ist (siehe S. 137). Die Überführungszahlen würden maximal differieren, wenn die Überführungszahl für das Kation an der Grenze I: $n_1 = 1$,

[1]) Pflügers Arch. **92**, 521 (1902).

[2]) Eine viel allgemeinere, interessante Erörterung der hier für die Stromerzeugung massgebenden Bedingungen gab kürzlich Cremer, Zeitschr. f. Biolog. **47**, 1 (1906).

die Überführungszahl für das Anion an der Grenze II: $1 - n = 1$ würde, d. h. wenn an der Grenze I die Anionengeschwindigkeit, an der Grenze II die Kationengeschwindigkeit gleich 0 würde. Dann ginge die Gleichung für die elektromotorische Kraft über in:

$$\pi = 0{\cdot}0575 \,.\, 2 \,.\, \log \frac{c_1}{c_2}.$$

Aus weiterhin ersichtlichen Gründen betrachtet Bernstein nur den Fall, dass allein die Anionengeschwindigkeit an der Grenze I, also $v_1 = 0$ wird. Dann lautet die Gleichung für die elektromotorische Kraft:

$$\pi = 0{\cdot}0575 \,.\, \frac{2r}{u + r} \log \frac{c_1}{c_2},$$

d. h. wir erhalten unter dieser Bedingung eine reine Flüssigkeitskette ohne Leiter erster Klasse, deren elektromotorische Kraft genau von derselben Grösse ist, wie diejenige einer Konzentrationskette vom Typus:

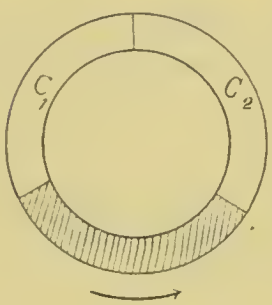


Fig. 33.

$Ag \mid c_1 AgNO_3 \mid c_2 AgNO_3 \mid Ag$ (siehe S. 141).

Die Bedingung, die zu erfüllen ist, die Herabsetzung der Anionengeschwindigkeit v_1 auf den Wert 0, ist aber keine andere, als die Existenz einer nur für Kationen permeablen Substanz!

Bevor wir diese Überlegung nun weiter ausnutzen, wollen wir, der genaueren Anpassung an die physiologischen Verhältnisse wegen, die Berechnung der elektromotorischen Kraft unserer Flüssigkeitskette noch in etwas anderer Weise vornehmen.

c_1 und c_2 in Fig. 33 seien die zwei verschiedenen Konzentrationen eines binären Elektrolyten, welche an einer Grenze eines Flüssigkeitskreises unmittelbar aneinander stossen, während sie in einem anderen Teil des Kreises durch ein zwischengeschaltetes zweites Lösungsmittel, das sich mit dem ersten nicht mischt, das aber ebenfalls von dem Elektrolyten gelöst enthält, voneinander getrennt sind; es sei $c_1 > c_2$. Ferner seien n_1 und $1 - n_1$ die Überführungszahlen im ersten, n_2 und $1 - n_2$ die Überführungszahlen im zweiten Lösungsmittel. Wenn sich nun $1\,F$ durch jeden Querschnitt des Flüssigkeitskreises bewegt bei einer durch den Pfeil angedeuteten Richtung der positiven Elektrizität, so wird an der Grenze von c_1 und c_2 die Arbeit:

$$A_1 = (1 - n_1)\, RT \ln \frac{c_1}{c_2}$$

gewonnen und die Arbeit:

$$A_2 = n_1 RT \ln \frac{c_1}{c_2}$$

aufgewendet. Ferner werden an derjenigen Grenze, an der der positive Strom von c_1 aus in das zweite Lösungsmittel eintritt, n_1 Grammäquivalente Kationen zugeführt, n_2 abgeführt, es sammeln sich also in der Grenze $n_1 - n_2$ Äquivalente Kation an, während an der Austrittsstelle des positiven Stromes aus dem zweiten Lösungsmittel eine Verarmung um ebenso viele Äquivalente zustande kommt. In analoger Weise werden an der ersten Grenze $1 - n_2$ Äquivalente Anion zugeführt, $1 - n_1$ abgeführt, also sammeln sich auch $n_1 - n_2$ Anionen an der ersten Grenze, während an der zweiten Grenze ebenso viele verschwinden. Setzen wir nun voraus, dass der Verteilungskoeffizient zwischen erstem und zweitem Lösungsmittel für den angewendeten Elektrolyten gross ist, so werden demnach $n_1 - n_2$ Äquivalente von dem Elektrolyten durch den Strom von der niederen Konzentration c_2 auf die höhere c_1 gebracht[1]), und nehmen wir an, der Elektrolyt sei vollständig dissoziiert, so beträgt der dafür nötige Arbeitsaufwand:

$$A_3 = 2(n_1 - n_2) RT \ln \frac{c_1}{c_2}.$$

Die gesamte geleistete Arbeit beträgt demnach:

$$\pi F = A = A_1 - A_2 - A_3,$$

oder:

$$\pi = (1 - 4n_1 + 2n_2) \frac{RT}{F} \ln \frac{c_1}{c_2}.$$

Machen wir nun noch die Annahme, dass das zweite Lösungsmittel für das Anion des Elektrolyten so gut wie impermeabel ist, dass also annähernd $1 - n_2 = 0$ ist, so geht die Gleichung über in:

$$\pi = (3 - 4n_1) \frac{RT}{F} \ln \frac{c_1}{c_2} = \frac{3v - u}{u + v} \frac{RT}{F} \ln \frac{c_1}{c_2},$$

wo u und v die Wanderungsgeschwindigkeiten im ersten Lösungsmittel bedeuten.

Diese Erörterung wollen wir nun auf die Verhältnisse des stromerzeugenden Muskels anwenden. Gesucht wurde nach einer Anordnung im Muskel, welche die Existenz der relativ beträchtlichen elektromotorischen Kraft des Ruhestroms begreiflich macht; sie würde, wie sich eben zeigte, gefunden sein, wenn im Muskel irgendwo eine als Lösungsmittel fungierende Schicht bestände, in welcher das Ver-

[1]) Siehe dazu: Nernst u. Riesenfeld, Göttinger Nachr. 1901, 54 und Drudes Ann. 8, 600 (1902).

hältnis der Wanderungsgeschwindigkeiten der bewegten Ionen stark gegen das gewöhnliche Verhältnis in wässeriger Lösung differierte. Oker-Blom sah diese Schicht in der ganzen Muskelsubstanz, als Analogon der Mannitlösung in der Mannitkette; aber wir verwarfen diese Annahme. Bernstein wies dann auf eine zweite Stelle hin, in die die Eigenschaft der relativen Ionenpermeabilität verlegt werden könnte, und das ist die Plasmahaut. Von ihr weiss man ja mit Bestimmtheit, dass sie mindestens für eine Ionensorte annähernd impermeabel sein muss, da ja sonst unmöglich die Elektrolyte plasmolysieren, da unmöglich zeitlebens die bekannten Differenzen im Salzgehalt vom Zellinhalt und Zellmedium aufrecht erhalten werden könnten, und auf der anderen Seite muss sie ein gewisses Mass von Ionendurchlässigkeit noch besitzen, da sie dem künstlich zugeleiteten und dem natürlichen bei der Tätigkeit entstehenden Strom keine absoluten Hindernisse in den Weg stellt. Für die Verlegung der beschränkt ionendurchlässigen Schicht in die Plasmahaut spricht also mancherlei. Eine unverletzte Muskelfibrille wäre dann vergleichbar einem mit CO_2 behandelten Blutkörperchen, dessen Oberfläche ja, wie wir sahen, nur für eine Ionensorte, nämlich für Anionen permeabel ist; ein Strom würde bei irgend einer Konzentrationsdifferenz in den Lösungen diesseits und jenseits der Oberflächenschicht noch nicht zirkulieren. Sobald aber die Plasmahaut an einer Stelle lädiert ist, so ist eine Konzentrationskette entstanden, deren Stromrichtung von der Beschaffenheit der Ionenpermeabilität der Plasmahaut abhängig ist. Die Verhältnisse beim verletzten Muskel werden durch diese „Membrantheorie", wie Bernstein sie nannte, wiedergegeben, wenn man eine kationenpermeable Plasmamembran voraussetzt: die Kette des verletzten Muskels wäre dann durch das Schema Fig. 34 wiederzugeben, wenn man der Einfachheit halber zunächst annimmt, dass Muskelinhalt und Muskelmedium nur einen einzigen Elektrolyten in den beiden verschiedenen Konzentrationen c_1 und c_2 enthalten.

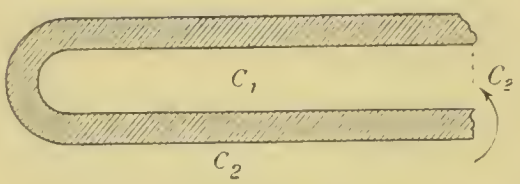


Fig 34.

Die ganze Plasmahaut ist also Elektrode; speziell wäre ihre Aussenfläche etwa dem negativen, ihre Innenfläche dem positiven Pol, ihre Substanz zwischen den Flächen der metallischen Leitung eines galvanischen Elementes vergleichbar.

Lässt sich nun für die Anwendbarkeit dieser Theorie irgend etwas anführen? Bernstein selbst versuchte die Theorie dadurch zu fun-

Der Muskel als Konzentrationskette; Thermodynamik der Konzentrationsketten.

dieren, dass er nachwies, dass der verletzte Muskel eine echte Konzentrationskette ist, das heisst eine Kette, deren geleistete Arbeit nicht freie Energie einer chemischen Reaktion, sondern freie Energie eines einfachen osmotischen, in einem blossen Konzentrationsausgleich bestehenden Vorganges ist. Nach Helmholtz[1]) lässt sich der erste Hauptsatz der mechanischen Wärmetheorie durch die Gleichung formulieren:

$$U = A - Q,$$

wenn U die Abnahme der Gesamtenergie in einem System, A die geleistete äussere Arbeit, Q die aufgenommene Wärme bedeutet. Der zweite Hauptsatz besagt dann für die Verwandelbarkeit von Wärme in äussere Arbeit, dass bei reversibler Überführung der Wärmemenge Q von der Temperatur $T + dT$ auf die Temperatur T die zu gewinnende Arbeit:

$$dA = Q\frac{dT}{T}$$

ist. Nach Helmholtz lassen sich beide Sätze vereinigen in die Fundamentalformel:

$$Q = A - U = T\frac{dA}{dT}.$$

Für den Fall, dass ein Vorgang ohne Leistung äusserer Arbeit verläuft, wie z. B. für den Fall einer chemischen Reaktion im Reagensglase, wird $U = -Q$, d. h. U ist die Wärmetönung der Reaktion.

Übertragen wir nun die Helmholtzsche Formel auf die Vorgänge in einem gewöhnlichen galvanischen Element, in dem eine chemische Reaktion zur Leistung äusserer, speziell elektrischer Arbeit E ausgenützt wird, so gilt für das Element die Gleichung:

$$E = U + T\frac{dE}{dT}.$$

Wählen wir als Einheit der elektrischen Arbeit $E = \pi F$ diejenige Arbeit, durch welche bei der Spannung π 1 Grammäquivalent abgeschieden, also 1 F durch den Querschnitt transportiert wird (siehe S. 85), so wird $E = \pi$, und die Formel von Helmholtz besagt, dass die elektromotorische Kraft gleich der Wärmetönung plus dem Produkt aus absoluter Temperatur und Temperaturkoeffizienten der elektromotorischen Kraft ist.

Bei den Konzentrationsketten, bei welchen gar keine chemische Reaktion abläuft, ist nun offenbar $U = 0$, also gilt für sie:

---

[1]) Siehe: Nernst, Theoretische Chemie.

$$\pi = T \frac{d\pi}{dT},$$

d. h., da der Temperaturkoeffizient annähernd eine Konstante ist[1]), so muss die elektromotorische Kraft der absoluten Temperatur proportional sein.

Diese Helmholtzsche Folgerung verwendete Bernstein zur Prüfung seiner Membrantheorie des Muskelstroms. Er brachte verletzte Froschmuskeln auf wechselnde Temperaturen T_1 und T_2 und prüfte, ob die Proportion: $T_1 : T_2 = \pi_1 : \pi_2$ richtig ist. Es stellte sich heraus, dass in der Tat, wenigstens innerhalb des Temperaturintervalles von 0—18° der gewöhnlichen Skala, die gemessenen Werte den Anforderungen der Theorie Genüge leisten. Im Intervall von 18—32° sind die gefundenen elektromotorischen Kräfte etwas zu klein. Da es sich nicht um dauernde Beeinträchtigungen der Muskelsubstanz durch die höheren Temperaturen handeln kann, weil bei nachfolgender Abkühlung die theoretischen Werte wiedergefunden werden, so schliesst Bernstein, dass bei den höheren Temperaturen die Plasmahaut auch für Anionen merklich durchlässig wird, was nach den früheren Formulierungen eine Abnahme der elektromotorischen Kraft zur Folge haben muss.

So weit kann man also in den Versuchen eine Stütze der Membrantheorie erblicken. Analoge Experimente sprechen dafür, dass auch verletzte Nerven und die elektrischen Organe von Torpedo als Konzentrationsketten funktionieren[2]). Die nächste Frage ist dann: ist die Existenz einer Kationenpermeabilität nachzuweisen, und wenn es der Fall ist, um was für Kationen handelt es sich?

Die Art des permeierenden Ions beim Muskel.

Von einer allgemeinen Kationenpermeabilität kann natürlich von vornherein schon deshalb nicht die Rede sein, weil ja sonst zwischen einem Muskel und einer isotonischen Kochsalzlösung, in welche er eingelegt wird, allmählich ein Austausch der Ionen Na^+ und K^+ erfolgen müsste, was nicht der Fall ist. Dass auch unter der Einwirkung von CO_2 die Plasmahaut nicht so, wie bei den Blutkörperchen, anionen- oder kationenpermeabel wird, habe ich nachgewiesen[3]). Man wird also nur noch die Durchlässigkeit für eine spezielle Ionensorte ins Auge zu fassen haben, und dafür könnten natürlich, woran auch Bernstein gedacht hat, die K-Ionen der reichlich in den Muskeln enthaltenen Kaliumsalze in Betracht kommen. Tatsächlich kommen sie aber nicht

[1]) Siehe Bernstein, l. c. S. 529.

[2]) Bernstein, Pflügers Arch. **92**, 521 (1902) und Bernstein u. Tschermak, Sitzungsber. d. K. preuss. Akad. d. Wissensch. 1904, S. 301.

[3]) Höber, Pflügers Arch. **106**, 599 (1905).

in Frage. Denn sonst müsste, analog den Vorgängen bei den ionenpermeablen Blutkörperchen (S. 305ff.), an einem Froschmuskel, welcher eine Zeitlang in einer isotonischen *KCl*-Lösung gelegen hat, d. h. in einer Lösung, deren Gehalt an K^+ über den des Muskelinhalts überwiegt, ein Ruhestrom von inverser Richtung nachweisbar sein, sobald man ihn verletzt und von verletzter und unverletzter Substanz ableitet; ich habe aber gezeigt, dass das nicht der Fall ist. Es bleibt also vorderhand nichts weiter übrig, wenn man an der Membrantheorie festhalten will, als das Zustandekommen des Ruhestroms auf die bevorzugte Durchlässigkeit für noch unbekannte Kationen zu beziehen[1]).

Einfluss der Neutralsalze auf den Ruhestrom und die Membrantheorie.

Mit dieser Prämisse kann man meine früher (S. 270ff.) eingehend erörterten Untersuchungen über den Einfluss der Neutralsalze auf den Ruhestrom des Muskels gut vom Standpunkt der Membrantheorie aus deuten. Ich erinnere noch einmal daran, dass, wenn man unverletzte Muskeln partiell mit isotonischen Salzlösungen behandelt, die Kationen das Auftreten eines regulären, von der nicht behandelten zur behandelten Stelle gerichteten Ruhestroms in der Reihenfolge: $Li < Na < Cs < NH_4 < Rb < K$, die Anionen in der Reihenfolge: $CNS < NO_3 < J < Br < Cl < CH_3COO < SO_4$ begünstigen, und dass je nach der Kombination von Anion und Kation manche Salze den regulären,

[1]) Es sei bei dieser Gelegenheit bemerkt, dass Macdonald [Proceed. of the Royal Soc. Ser. B **67**, 315ff (1901) u. **76**, 322 (1900). Thompson Yates Laboratories, Vol. 4, Part II, 213 (1905)] als Ausdruck der elektromotorischen Kraft eines ausgeschnittenen Warmblüter-Nerven, der in verschieden konzentrierte Lösungen von Salzen eingelegt und von dem danach ein Längs- und Querschnitt abgeleitet wurde, die Gleichung:

$$E_n = E \log \frac{1}{n}$$

fand, worin E die elektromotorische Kraft des eben ausgeschnittenen Nerven, E_n diejenige nach einem fünf Minuten währenden Aufenthalt in einer Lösung von der Ionenkonzentration n bedeutet. Die Gleichung besagt, dass der Ruhestrom in einer Lösung von der Ionenkonzentration 1 verschwindet und in einer höher konzentrierten Lösung sich umkehrt. Macdonald, welcher den verletzten Nerven als Konzentrationskette auffasst, und in den Kaliumsalzen die massgebenden Elektrolyte sieht, schliesst daraus, dass der Achsenzylinder eine Normal-Kaliumlösung, also z. B. von *KCl* 7·45% enthält! Neuerdings will Macdonald mikrochemisch nachgewiesen haben, dass in der Tat zwar nicht der unverletzte Nerv, wohl aber der verletzte an der Demarkationsstelle im Achsenzylinder beträchtliche Mengen von anorganischem Kalium enthält, das an Chlor gebunden zu denken ist, da nach Macallum [Proceed. of the Royal Soc. Ser. B **77**, 165 (1905)] der Gehalt der Achsenzylinder an freien Chloriden bei weitem den einer 0·6%igen *NaCl*-Lösung übersteigen soll!

andere gar keinen, manche auch einen inversen Ruhestrom erzeugen. Es wurde ferner darauf hingewiesen, dass die Ionenreihen identisch mit den Reihen für den Einfluss der Ionen auf den Lösungszustand gewisser Kolloide sind, und es wurde deshalb die Hypothese aufgestellt, dass die Ausbildung eines Ruhestroms (und eines Aktionsstroms) mit dem Quellungszustand der Plasmahaut zusammenhängt. Jetzt können wir diese Erscheinungen an die Membrantheorie angliedern und sagen: die normale Plasmahaut ist durchlässig für eine Kationen- und eine Anionensorte, aber die Durchlässigkeit für das Kation ist stark begünstigt; wird die Plasmahaut lokal aufgelockert, z. B. durch ein Kaliumsalz oder durch ein Ammoniumsalz, so wird sie auch für das Anion gut durchlässig, und es muss darum ein regulärer Ruhestrom von der normalen zur aufgelockerten Stelle fliessen; wird die Plasmahaut aber lokal verdichtet, wie etwa durch *LiCl* oder *NaJ*, so wird sie undurchlässiger, das Anion geht gar nicht mehr hindurch, die Kationenpassage ist also relativ noch stärker begünstigt, und es resultiert ein umgekehrter Ruhestrom. Die Annahme einer Veränderlichkeit in der Durchlässigkeit der Plasmahaut findet ihre Rechtfertigung in einigen Angaben von Walden[1]) über die Veränderlichkeit der Permeabilität von Niederschlagsmembranen durch Elektrolyte.

Da ich früher auf die Analogie von Ruhe- und Aktionsstrom hinwies, so ist nunmehr nicht unwahrscheinlich, dass auch bei der Tätigkeit des Muskels (oder überhaupt irgendeines Organs) die Durchlässigkeit der Plasmahaut sich erhöht, und es würde sich damit ein neuer Weg eröffnen zu einem Verständnis für das unerklärte Eindringen der Nahrungsstoffe ins Zellinnere, welches geradeso von der Zellarbeit, resp. den damit einhergehenden chemischen Prozessen angebahnt würde, wie es die Beobachtungen der Ionenpermeabilität bei den Blutkörperchen als möglich erscheinen liessen (siehe S. 307).

Elftes Kapitel.

Die Permeabilität der Gewebe.

An der Oberfläche des Intestinaltraktes beginnend, durchzieht das höher organisierte Tier ein Strom von Lösung. Sein Weg führt zunächst durch die Wandungen des Intestinaltraktes hindurch, danach

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 722 u. 731 (1892).

gelangt er in die Lymph- und Blutbahn, passiert sodann entweder verschiedene Organe des Körpers, um abermals in die Lymph- und Blutbahn zurückzukehren, oder geht von hier aus direkt in die Drüsen über und mündet schliesslich in deren Ausführungsgänge.

Den Antrieb zu seiner Bewegung erhält dieser Strom in erster Linie durch spezielle Vorrichtungen, welche auf die einzelnen Abschnitte seiner Bahn verteilt sind. Dazu kommt aber noch eine bedeutungsvolle allgemeine Ursache der Bewegung, welche auf folgendem beruht: auf dem Wege durch die Gewebe erfährt die Zusammensetzung des Stromes fortwährend Abänderungen, indem die Zellen der einzelnen Organe je nach der besonderen Natur ihres Stoffwechsels dem Strom bestimmte Stoffe entnehmen und andere an sie abgeben; dadurch werden fortwährend in der Kontinuität des Stromes örtliche Konzentrationsdifferenzen geschaffen, und diese können Bewegungen verursachen, welche teils in osmotischen Strömungen des Lösungsmittels, teils in Diffusionen der gelösten Stoffe bestehen. Was von den letzteren zwei mehr in den Vordergrund tritt, muss von der Permeabilität der Gewebe abhängen, welche etwa Intestinalinhalt und Blut oder Blut und Lymphe trennen, geradeso wie es von der Permeabilität einer zwischen das Protoplasma und eine Lösung eingeschalteten Plasmahaut abhängt, ob aus der Zelle ein osmotischer Strom von Wasser austritt, oder ein Diffusionsstrom von gelöster Substanz in sie eintritt.

Es wird nun die Hauptaufgabe des folgenden Abschnittes sein, die allgemeinen Ursachen der Strömung, die den Körper durchsetzt, d. h. also osmotische und Diffusionskräfte, von den speziellen Ursachen, den lokal differenzierten Triebkräften, zu trennen, um auf die Weise zu einem tieferen Einblick in die der Aufnahme und der Abgabe von Substanzen beim höheren Organismus zugrunde liegenden Vorrichtungen zu gelangen[1]).

Resorption.

Ich beginne mit demjenigen Abschnitt der Strömung, welcher von der Oberfläche des Intestinaltraktes bis zur Blut- und Lymphbahn reicht. Der Strömungsvorgang führt hier den Namen der Resorption. Wir wollen die Resorption speziell an der Stelle eingehender untersuchen, an der sie besonders charakteristisch verläuft, nämlich an dem Hauptresorptionsorgan, dem Dünndarm.

Resorption im Dünndarm.

Ich werde zunächst die Beweise dafür geben, dass die Dünndarmwand der Sitz einer speziellen Triebkraft ist, welche die

[1]) Ausführlicher habe ich dieses Thema in dem Handbuch „Physikalische Chemie und Medizin“ von v. Koranyi u. Richter in den Kapiteln über Resorption, Lymphbildung und Sekretion behandelt.

Die spezifische Triebkraft.

Strömung vom Darmlumen her durch die Wand hindurch etabliert. Wenn man[1]) ein Stück Dünndarmwand, welches eben einem auf dem Höhepunkt der Verdauungstätigkeit getöteten Kaninchen entnommen ist, als Diaphragma in einem mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Gefäss ausspannt, derart, dass dadurch zwei völlig voneinander getrennte, mit der gleichen Lösung erfüllte Räume gebildet werden, so kann man beobachten, dass eine Zeitlang Lösung von derjenigen Hälfte des Gefässes, welcher die Schleimhautfläche zugekehrt ist, durch die Darmwand hindurch nach der anderen, an die Serosafläche angrenzenden Hälfte übertritt. Die Bewegung erlischt nach einiger Zeit; denn sie ist an das Überleben der Darmwand gebunden. Um einen osmotischen Vorgang kann es sich hier nicht handeln; denn beiderseits vom Diaphragma befindet sich ja genau die gleiche Lösung; vielmehr kann die Erklärung gar keine andere sein, als dass das Diaphragma von sich aus irgendwie die Kochsalzlösung transportiert.

Brückes Zottenpumpe.

Man fragt natürlich, welche Herkunft diese Triebkraft hat; eine ganz sichere Antwort darauf lässt sich aber heute noch nicht geben. Schon vor mehr als 50 Jahren sprach Brücke[2]) die Darmzotten als Transportmechanismus an, welcher bei seinen Bewegungen als Saug- und Druckpumpe wirken sollte, durch die der in Lösung befindliche Darminhalt in die Lymphbahnen des Darms gepresst wird. Aber diese Anschauung kam wieder in Misskredit, hauptsächlich dadurch, dass man nachwies, dass sich im Ductus thoracicus von dem im Darme Resorbierten eigentlich nur das Fett vorfindet, aber nicht die Eiweisskörper und Kohlenhydrate. Daraus wurde dann der Schluss gezogen, dass allein das Fett durch die Lymphbahnen, Kohlenhydrate und Eiweisskörper aber durch die Blutgefässe resorbiert werden; wenn das aber wirklich der Fall ist, dann kann ja auch nicht die „Zottenpumpe", welche nach Brückes Theorie allen resorbierbaren Darminhalt in das zentrale Chylusgefäss der Zotte treiben soll, als Resorptionsapparat fungieren. Nun hat indessen Friedenthal[3]) mit vollem Recht gegen diese Schlussweise eingewendet, dass, wenn im Ductus thoracicus von resorbierten Eiweisskörpern und Kohlenhydraten nichts nachzuweisen ist, damit noch lange nicht gesagt ist, dass in den weit entfernten Anfängen der Chylusgefässe des Darmes die Lymphe gerade so zusammengesetzt ist. Denn auf dem weiten Wege vom Darmgewebe bis zur Mündung

[1]) Reid, British medical Journal 1892 und Journ. of physiol. **26**, 436 (1901).

[2]) Sitzungsber. d. Wien. Akad. **6**, 214 (1851). Siehe auch: Spee, Arch. f. Anat. 1885, 159.

[3]) Engelmanns Arch. 1900, 252ff.

des Ductus können die Eiweisskörper und namentlich Kohlenhydrate längst die Lymphgefässe durch deren durchlässige Wandungen (siehe S. 341 ff.) verlassen haben, oder osmotische Strömungen können die Konzentrationsdifferenzen mit der Umgebung, welche ursprünglich nach reichlicher Resorption wohl bestanden, ausgeglichen haben; es könnten also auch ganz gut alle drei Gruppen von Nahrungsstoffen zu Anfang in grösseren Mengen und Konzentrationen in den Chylusgefässen des Darmes enthalten gewesen sein, und zurückgeblieben wäre schliesslich eventuell in der ursprünglichen Verteilung allein das Fett, weil es die einzige ungelöste, sicher indiffusible und sicher osmotisch unwirksame Substanz ist.

Es erscheint also zunächst nicht berechtigt, dem Zottenmechanismus die Bedeutung eines Resorptionsmechanismus abzustreiten. Freilich hat Reid[1]) neuerdings gezeigt, dass die Resorption aus einer Dünndarmschlinge gar keine Verzögernng dadurch erleidet, dass man ihre sämtlichen mesenterialen Lymphgefässe abbindet. Aber selbst darin kann ich noch keine vollgültige Widerlegung der Brückeschen Theorie erblicken; denn falls diese nichts weiter behauptet, als dass die Zotten den gelösten Darminhalt in das zentrale Chylusgefäss befördern, so bleibt im übrigen ganz unbenommen, anzunehmen, dass der weitere Weg sowohl in die Lymphgefässe, wie auch in die Blutgefässe führen kann.

Die spezifische Triebkraft beim zottenlosen Darmrohr.

In einem einzigen, bisher untersuchten Fall kommt allerdings die Zottenpumpe ganz sicher nicht in Frage. Cohnheim[2]) stellte nämlich fest, dass, wenn man den aus dem Körper herausgelösten Darm einer Holothurie mit Meerwasser füllt und dann in Meerwasser hineinhängt, sein Inhalt im Verlauf von mehreren Stunden sich vermindert oder ganz und gar verschwindet. Wiederum wird also eine Salzlösung, ohne dass eine osmotische Triebkraft dabei beteiligt ist, resorbiert, und die Vitalität des Prozesses äussert sich darin, dass er durch den Zusatz von Chloroform oder Fluornatrium zum Meerwasser alsbald zum Stillstand gebracht wird. Da nun aber im Darm der Holothurien Zotten noch nicht vorkommen, so kann auch Brückes Theorie für die Erklärung der Resorption nicht in Frage kommen. Es ist möglich, dass die spezifische, der Resorption dienende Triebkraft hier in den Epithelien zu suchen ist, in welche man vielleicht auch bei den übrigen Tieren die nachgewiesene, aber nicht sicher lokalisierte Triebkraft zu verlegen haben wird; man wird bei der Erklärung von Cohnheims

[1]) Philosophical Transact. of the Royal Soc. Ser. B 192, 231 (1900).

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie 33, 9 (1901).

Versuch aber auch noch die Wirksamkeit der in der Wand des Darmrohrs der Holothurien enthaltenen Muskulatur[1]) mit in Rechnung ziehen müssen, solange nicht nachgewiesen ist, dass auch der aufgeschnittene Holothuriendarm, so wie in dem beschriebenen Versuch von Reid der Kaninchendarm, als Diaphragma das Meerwasser durch sich hindurchtreibt.

Nach all dem kann also an der Existenz einer spezifischen Triebkraft in der Darmwand nicht mehr gezweifelt werden; nur über ihre Natur kann man noch streiten.

Diffusion und Osmose.

Wenn man sich nun von der Beteiligung der allgemeinen Bewegungsursachen, der Diffusions- und der osmotischen Kräfte, überzeugen will, so muss man vor allem im Auge behalten, dass diese nicht für sich allein, sondern mit der eben nachgewiesenen spezifischen Triebkraft zusammen operieren. Nur wenn man das nicht beachtet, erscheint der Resorptionsvorgang völlig rätselhaft. Als Beispiel diene dafür folgender Versuch von Heidenhain[2]), welcher an der an ihren Enden abgebundenen, durchs Mesenterium normal mit Blut versorgten Dünndarmschlinge eines Hundes ausgeführt ist:

In die Schlinge eingeführt			Resorptionsdauer	Entleert		
ccm	% *NaCl*	Gesamtmenge *NaCl*		ccm	% *NaCl*	Gesamtmenge *NaCl*
120	0·3	0·36	15′	18	0·60	0·108
120	0·5	0·6	„	35	0·66	0·23
117	1·0	1·17	„	75	0·90	0·67
120	1·46	1·75	„	109	1·20	1·31

Heidenhain entnahm diesem und ähnlichen Versuchen den Schluss, dass Diffusion und Osmose bei der Resorption keine wesentliche Rolle spielen; denn ihm erschien es damit im Widerspruch, dass aus stark hypotonischen Kochsalzlösungen (0·3—0·5%) noch Kochsalz resorbiert wird, und dass aus einer stark hypertonischen Lösung (1·46%) Wasser ins Gewebe übertritt. Beide Ergebnisse sowie die übrigen Daten des Protokolls werden aber sofort verständlich, wenn man bedenkt, dass neben Diffusion und Osmose auch noch die filtrierende Triebkraft sich geltend macht: Ein osmotischer Strom von Wasser vom Darmlumen ins Gewebe etabliert sich nach der Einverleibung der hypotonischen Lösungen, daher steigt deren Kochsalzgehalt; ein Diffusionsstrom von Kochsalz in der gleichen Richtung entsteht bei der hypertonischen Lö-

[1]) Frenzel, du Bois-Reymonds Arch. 1882, 81.

[2]) Pflügers Arch. 56, 579 (1894).

sung; daher sinkt deren Kochsalzgehalt. Die hypotonischen Lösungen werden rasch resorbiert, weil sich zu der Triebkraft der osmotische Zug gesellt; die hypertonische Lösung wird sehr langsam resorbiert, aber sie wird doch resorbiert, weil die Triebkraft über die in der Richtung vom Gewebe zum Darmlumen wirkende osmotische Kraft überwiegt. Aus den hypotonischen Lösungen verschwindet trotz der andauernden Hypotonie Kochsalz, gerade so, wie auch aus einer verdünnten Kochsalzlösung, die man durch ein Filter in eine konzentrierte Lösung hineinfiltriert, Kochsalz verschwindet. Und genau so ist die filtrierend wirkende Triebkraft für die Resorption von Wasser aus der andauernd hypertonischen Lösung verantwortlich zu machen. Es sind also sämtliche in der Tabelle von Heidenhain enthaltenen Werte vollkommen verständlich.

Auf dieselbe Weise ist dann aber wohl auch eine Eigentümlichkeit des Darmes zu erklären, auf welche Cohnheim [1]) zuerst aufmerksam gemacht hat. Verhielte sich die Darmwand wie eine tote Diffusionsmembran, so würde man erwarten, dass, wenn sie Blut und beispielsweise eine Traubenzuckerlösung voneinander trennt, Traubenzucker ins Blut, und Blutbestandteile, besonders das leicht diffusible und reichlich vorhandene Kochsalz, in die Traubenzuckerlösung diffundieren werden. Tatsächlich gestalten sich die Verhältnisse in dieser Weise, wenn man Traubenzuckerlösung in die serösen Höhlen, in Bauchhöhle oder Pleuraraum, bringt; nicht aber so beim Dünndarm! Bringt man in diesen etwa eine hypotonische Traubenzuckerlösung, so findet man, dass das Wasser rasch, der Zucker langsamer aus ihr resorbiert wird; daher steigt der Traubenzuckergehalt im Darminhalt, und die anfänglich hypotonische Lösung wird allmählich mit dem Blut isotonisch. Prüft man nun zum Schluss des Versuches auf Kochsalz, so findet man, dass nicht mehr als 0·02—0·05 % davon vorhanden sind. Um das Charakteristische an diesem Vorgang hervorzuheben, gebe ich zum Vergleich die Resultate zweier Resorptionsversuche mit derselben reinen Traubenzuckerlösung nach Cohnheim, von denen der eine an der Bauchhöhle vom Kaninchen, der andere am Dünndarm vom Hund gemacht ist:

Kaninchen. Bauchhöhle.

Zu Beginn:	50 ccm	3 % Traubenzucker	
Nach 90 Minuten:	19·5 ccm	1 % Traubenzucker	0·55 % *NaCl.*

[1]) Zeitschr. f. Biologie **36**, 129 (1898).

Hund. Dünndarm.

Zu Beginn:	44 ccm	3% Traubenzucker
Nach 25 Minuten:	19 ccm	3·8% Traubenzucker 0·04% *NaCl.*

Die Unterschiede sind höchst auffallend und typisch, und man sieht, dass sie sich nicht bloss auf den Kochsalz-, sondern auch auf den Traubenzuckergehalt beziehen. Die Unterschiede können nun durch die Annahme begreiflich gemacht werden, dass die Bauchhöhlenwand sich wie eine gewöhnliche tote tierische Membran, die Darmwand aber wie eine Membran verhält, welche in der Richtung vom Blut zum Darmlumen für gelöste Stoffe so gut wie impermeabel und nur in der entgegengesetzten Richtung permeabel ist. Dann wird im ersten Fall die osmotische Druckdifferenz zwischen Blut und hypotonischer Traubenzuckerlösung teils durch Osmose ins Blut, teils durch Diffusion des Kochsalzes in die kochsalzfreie Traubenzuckerlösung ausgeglichen; dazu kommt die dem Druckausgleich entgegenarbeitende Diffusion des Traubenzuckers. Im zweiten Fall dagegen bleibt für den Druckausgleich allein die osmotische Wasserströmung, sie muss viel nachhaltiger sein, eben weil das Kochsalz sich am Ausgleich nicht mitbeteiligt; daher ist die Resorption, der Volumenverminderung nach, auch in diesem Versuch, wie in analogen, beim Darm viel geschwinder als bei der Bauchhöhle, und daher steigt beim Darm der Traubenzuckergehalt in Richtung des Isotoniewertes trotz seiner Diffusion ins Blut hinein. Die zur Erklärung genannte, von Cohnheim gemachte Annahme einer einseitigen Semipermeabilität beim Darm ist nun aber nicht die einzige Deutungsmöglichkeit, sondern meiner Meinung nach kann die Seitigkeit auch durch die einseitig wirkende Triebkraft vorgetäuscht sein, welche bei normaler stetiger Wirksamkeit die Diffusion der Blutbestandteile ins Darmlumen hinein hintanhält. Darum treten tatsächlich Wasser- und Blutsalze in den Darminhalt über, wenn man eine stark hypertonische Lösung dem Darm einverleibt und so durch den osmotischen Überdruck die Triebkraft überkompensiert[1]); ebenso treten Blutsalze dann über, wenn man die Triebkraft durch Gifte, wie Fluornatrium, Chinin oder Arsenik, etwas schwächt[2]), oder wenn sie von vornherein nur spärlich entwickelt ist, wie beim Holothuriendarm[3]), welcher von 20 ccm Meerwasser, die in ihn eingefüllt werden, selbst in 20 Stunden noch nicht

[1]) Kövesi, Zentralbl. f. Physiol. **11**, 553 (1897). Höber, Pflügers Arch. **70**, 624 (1898) u. **74**, 246 (1899). Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. **36**, 129 (1898).

[2]) Cohnheim, l. c.

[3]) Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **33**, 9 (1901).

alles resorbiert; dieser schwache Transportstrom ist auch nicht imstande, Traubenzucker oder Jodnatrium, welche man durch Einspritzung in die Leibeshöhle der Holothurien zu Körperbestandteilen macht, vom Hereindiffundieren in das den Darm füllende Meerwasser zurückzuhalten.

Wenn man sich also stets erinnert, dass der Resorptionsakt aus mehreren Faktoren zusammengesetzt ist, nämlich, wie sich bisher ergibt, aus Diffusions-, osmotischen und von der spezifischen Triebkraft herrührenden filtratorischen Vorgängen, so erscheinen die Einzelheiten des Aktes durchaus verständlich.

Einfluss der Lipoide.

Am schönsten kommt die Beteiligung der Diffusion dann zur Geltung, wenn man die Resorption lipoidlöslicher und lipoidunlöslicher Verbindungen miteinander vergleicht. Wenn man z. B. abwechselnd gleiche Mengen miteinander isotonischer Lösungen von Kochsalz und Äthylalkohol in den Dünndarm bringt, so zeigt sich[1]), dass der Äthylalkohol weit rascher resorbiert wird als das Kochsalz, und ähnliches gilt für viele andere lipoidlösliche Stoffe gegenüber lipoidunlöslichen. Ich gebe als Beispiel folgendes Versuchsprotokoll aus einer Versuchsserie meiner Schülerin Katzenellenbogen[2]):

Eingeführt in den Darm			Resorptionsdauer	Entleert		
Lösung	ccm	Δ		ccm	Δ	% *NaCl*
Mannit + 0·4% *NaCl*	30	0·707	15′	19·0	0·687	0·361
Erythrit + 0·4% *NaCl*	30	0·722	„	17·5	0·668	0·402
Glycerin + 0·4% *NaCl*	30	0·731	„	13·0	0·649	0·516
Erythrit + 0·4% *NaCl*	30	0·722	„	17·0	0·698 ?	0·405
Mannit + 0·4% *NaCl*	30	0·707	„	24·0	0·678	0·343
Erythrit + 0·4% *NaCl*	30	0·722	„	17·5	0·657	0·413
Mannit + 0·4% *NaCl*	30	0·707	„	24·0	0·679	0·333

Es sind die Resorptionsgeschwindigkeiten dreier verschieden wertiger Alkohole miteinander verglichen. Nach Overton (S. 171) sinkt deren Lipoidlöslichkeit mit der Zunahme der Zahl alkoholischer Hydroxylgruppen, Glycerin ist von den dreien also am meisten lipoidlöslich, Mannit lipoidunlöslich. Das Protokoll ergibt nun erstens, dass die Volumenabnahme der Lösungen in der Reihenfolge der Lipoidlöslichkeit anwächst, zweitens zeigen die Werte für die Gefrierpunktserniedrigungen Δ, dass von den sämtlich hypertonischen Lösungen die Glycerinlösung während der Resorption am schnellsten der Isotonie mit dem Blut (Δ ca. 0·6°; siehe S. 27) zustrebt; die Kolonne, welche die *NaCl*-

[1]) Höber, Pflügers Arch. **74**, 246 (1899).
[2]) Pflügers Arch. **114**, 522 (1906).

Prozente angibt, belehrt aber darüber, dass diese Verschiedenheit in der Geschwindigkeit der Annäherung an die Isotonie auf Rechnung der verschieden raschen Resorption der Alkohole zu setzen ist, die Glycerinlösung, welche nach der Resorption den kleinsten osmotischen Druck hat, hat zugleich sogar den grössten Kochsalzgehalt; umso mehr ist das Glycerin also am schnellsten resorbiert. Auf die Verschiedenheit der resultierenden *NaCl*-Gehalte komme ich später noch einmal zurück. Die Hauptsache ist das sichere Ergebnis, dass in diesem Versuch die Resorptionsgeschwindigkeit der Lipoidlöslichkeit parallel läuft. Zu dem gleichen Resultat führen aber auch andere Versuche; nur stark lipoidlösliche Verbindungen bilden eine Ausnahme, ihre Resorptionsgeschwindigkeit ist geringer, als man erwarten sollte. Begreiflicherweise; denn wir sahen ja früher, dass, je lipoidlöslicher eine Substanz ist, umso grösser ist ihre narkotische Kraft (S. 187); diese äussert sich aber ebenfalls beim Resorptionsakt, indem dadurch offenbar die spezifische Triebkraft gelähmt wird[1]).

Interzellulare Resorption der lipoidunlöslichen, intrazellulare der lipoidlöslichen Stoffe.

Aus diesem Parallelismus zwischen Resorptionsgeschwindigkeit und Lipoidlöslichkeit ist nun eine wichtige Konsequenz zu ziehen. Fragt man nämlich, warum eigentlich die lipoidlöslichen Verbindungen rascher resorbiert werden als die lipoidunlöslichen, so lautet natürlich die Antwort: weil sie die Plasmahaut der Zellen durchdringen, also auch durch das Protoplasma hindurch diffundieren können, während im Vergleich damit den lipoidunlöslichen Substanzen bloss die enge Passage zwischen den Zellen hindurch offen steht. Man kommt also zu dem merkwürdigen Schluss, dass die Salze, die Zucker, die Aminosäuren als lipoidunlösliche Stoffe nur interzellular resorbiert werden. Dies lässt sich für einige Fälle wirklich beweisen[2]).

Wenn man nämlich Salze der Farbstoffbasen, wie Methylenblau Toluidinblau, Neutralrot, also lipoidlösliche Verbindungen (siehe S. 172) vom Darm von Froschlarven oder ausgewachsenen Fröschen resorbieren lässt, so verbreitet sich der Farbstoff über alle Bestandteile der Darmschleimhaut, aber nicht gleichmässig; meist erscheinen Protoplasma, Kern und Interzellularsubstanz kaum gefärbt, während Granula von verschiedener Grösse den Farbstoff ganz stark gestapelt halten, so dass sie aufs intensivste gleichmässig durchgefärbt sind. Offenbar ist also die Granulasubstanz vor allen anderen ein brillantes Lösungsmittel für die Farbbasen; vielleicht besteht sie aus den Lipoiden und hat daher

[1]) Siehe Katzenellenbogen l. c.

[2]) Höber, Pflügers Arch. 86, 199 (1901).

ihre Färbbarkeit, während Kern, Protoplasma und Interepithelialmasse zwar auch den Farbstoff lösen, aber nicht leicht genug, als dass in den dünnen Schichten eines mikroskopischen Objekts die Färbung sehr distinkt sein könnte. Lässt man nicht-vitale Farbstoffe, wie wasserlösliches Anilinblau, Benzoazurin oder wasserlösliches Nigrosin resorbieren, so bleibt die Granulatinktion aus, wie wenn auch das Darmepithel für diese Farbstoffe wirklich nicht permeabel ist; man sieht aber auch interepithelial nichts Deutliches von Färbung. Das ist nun nicht weiter verwunderlich, da ja auch die Vitalfarben interepithelial kaum oder nicht sichtbar sind. Die avitalen Farben müssen dennoch die Darmwand passieren, denn der Harn färbt sich mit der Zeit ein wenig.

Diese Beobachtungen beweisen zunächst bloss, dass auch das Darmepithel für die sonst protoplasmalöslichen Farbstoffe durchgängig ist, aber nicht, dass die sulfosauren Farben oder sonstige nicht permeierende Stoffe bloss interzellular resorbiert werden. Wenn man nun aber versucht, das Farbstoffbasenbild einer Darmschleimhaut mit Hilfe von Ammoniummolybdat, das die Basen ausfällt, zu fixieren, so verändert sich das Bild binnen kurzem sehr auffällig. Man sieht, wie die Haufen gefärbter Granula allmählich verschwinden, indem der Farbstoff aus ihnen heraus und nach der Zellperipherie hinschwimmt, wo er in Form von Körnchen ausfällt, die sich zu einem anfangs feinen fädigen, dann zu einem dicken, aus Balken formierten Maschenwerk zusammenschliessen, welches die mehr oder minder diffus gefärbten oder sehr oft auch gänzlich ungefärbten Epithelien umschliesst. Damit ist der Beweis für die interepitheliale Resorption wenigstens des Ammoniummolybdats gegeben. Denn Ammoniummolybdat dringt nicht in Zellen ein, man kann z. B. Spirogyren damit plasmolysieren. Es bleibt also in den Fugen zwischen den Zellen und reagiert nun da zunächst mit dem dort befindlichen Farbstoff, es entsteht eine Fällung; damit ist das Gleichgewicht, das sich vorher zwischen dem im Protoplasma und dem im Interzellularraum gelösten Farbstoff gebildet hatte, gestört. Es diffundiert dementsprechend Farbstoff aus der Zelle nach, der wieder niedergeschlagen wird, und so fort. Dadurch wird aber auch das dem Teilungskoeffizienten für die Farbe zwischen Protoplasma und Granulasubstanz entsprechende Gleichgewicht gestört, es diffundiert der Farbstoff auch aus den Granula heraus. Und so kommt es allmählich zu einer Entfärbung der Zelle durch das Molybdat. Anders wenn man nach der Farbstoffresorption den Darm erst in Osmiumsäure oder in Formaldehyd einlegt und dann erst in das Molybdat. Dann sind die Zellen durch das lipoidlösliche und darum rasch eindringende Zellgift,

Formaldehyd oder Osmiumsäure (siehe S. 163 u. 171) getötet, wenn das Molybdat zur Wirkung auf den Farbstoff kommt. Die im Leben für das Molybdat undurchgängige Plasmahaut ist jetzt durchgängig geworden, und der Farbstoff wird nun innerhalb der Granula gefällt, statt in die Interzellularräume extrahiert.

Ausser dem Ammoniummolybdat gibt es eine Reihe anderer Fällungsmittel für die Farbbasen, wie Sublimat, Pikrinsäure, Ammoniumpikrat, Platinchlorid, Kaliumplatinchlorür, Goldchlorid, Gerbsäure, die sich bezüglich ihrer Löslichkeit in lipoiden Substanzen voneinander unterscheiden, die danach teils in Protoplasten eindringen müssten, teils nicht durchgelassen werden dürften. Verhielte sich das Darmepithel in seiner Durchlässigkeit wirklich wie andere Zellen, so müsste sich das im Fixationsbild des gefärbten Darms nach Behandlung mit den Fixiermitteln äussern. Die lipoidlöslichen Mittel müssten die Granulafärbung erhalten, die unlöslichen die Interepithelialnetze erscheinen lassen. Tatsächlich trifft das zu: Sublimat ist, wie wir früher schon sahen (S. 171), lipoidlöslich; Pikrinsäure löst sich in Alkohol, Äther, Xylol, Toluol, in kaltem Öl und in geschmolzenem Cholesterin; beide konservieren das vitale Färbungsbild mit seinen Granula vollkommen. Auch Goldchlorid gehört zu ihnen, während Platinchlorid zu Netzbildung führt. Das ist nicht ganz klar. Nach seinem physiko-chemischen Verhalten rangiert das Goldchlorid eigentlich in eine und dieselbe Gruppe mit Platinchlorid und verschiedenen anderen Platinsalzen, insofern als alle bei der Auflösung Wasser addieren und Säuren bilden[1]). wie $H_2{}^{++}[PtCl_4(OH)_2]^{=}$ und $H_2{}^{++}[AuCl_3O]^{=}$, die in ihrer Art, zu dissoziieren, anderen zweibasischen Säuren ähneln. Aber schon in ihrem Verhalten als Desinfizienzien sind sie sehr verschieden; Goldchlorid ist ein starkes Desinfiziens, wenn auch nicht so stark wie Merkurichlorid; Platinchlorid desinfiziert fast gar nicht[2]). Und vielleicht ist dazu das Analogon, dass sich Goldchlorid etwas in Öl löst, Platinchlorid gar nicht. Allerdings ist es fraglich, ob das Goldchlorid nicht bei der Lösung gleichzeitig grossenteils chemisch verändert wird; jedenfalls nehmen die Öllösungen eine rote Färbung an und behalten sie auch nach dem Filtrieren, eine Färbung, die wahrscheinlich von suspendiertem kolloidalen Gold herrührt, das durch Reduktion aus Goldchlorid entstanden ist. Auf alle Fälle gehört das Goldchlorid mit dem Sublimat und der Pikrinsäure nach der Art, das Resorptionsbild zu fixieren, in eine Gruppe.

[1]) Hittorf u. Salkowsky, Zeitschr. f. physik. Chemie **28**, 546 (1899). Miolati u. Bellucci, Zeitschr. f. anorg. Chemie **26**, 209 (1901).

[2]) Paul u. Krönig, Zeitschr. f. physik. Chemie **21**, 414 (1896).

In die andere, die der Netzbildner, gehören dagegen das Ammoniumsalz der Pikrinsäure, Gerbsäure, Platinchlorid und Kaliumplatinchlorür. Sie sind alle ölunlöslich, also wohl auch lipoidunlöslich, und darum bleiben sie in den Interzellularräumen der Darmschleimhaut.

Durch diese verschiedenen Fixationsbilder mit ihrer verschiedenen Herkunft ist der Beweis geliefert, dass auch die Darmepithelien sich gegenüber gelösten Stoffen so verhalten wie andere Zellen, dass die Durchgängigkeitsverhältnisse ihrer Plasmahaut auf derselben Art auswählender Löslichkeit beruhen, wie die der anderen Protoplasten. Für uns sind alle diese Versuche an dieser Stelle aber deshalb von besonderer Bedeutung, weil sie den Anteil der Diffusion an dem Resorptionsakt so gut demonstrieren, wie sonst nichts anderes.

Resorption und Diffusion lipoidunlöslicher Stoffe.

Allerdings auch dann, wenn man von den lipoidlöslichen Stoffen absieht und allein die Resorptionsgeschwindigkeiten verschiedener lipoidunlöslicher Stoffe untereinander vergleicht, stösst man auf Differenzen, welche eine Beziehung zur Diffusibilität andeuten. Vergleicht man z. B. die Resorptionsgeschwindigkeit von Kochsalz, Traubenzucker und Magnesiumsulfat, deren Diffusionsgeschwindigkeit in der genannten Reihenfolge abnimmt, so findet man, wie das folgende Versuchsprotokoll[1]) lehrt, dass Kochsalz am schnellsten, Magnesiumsulfat am langsamsten resorbiert wird:

Eingeführt in den Darm			Resorptionsdauer	Entleert		Bemerkungen
Lösung	ccm	Δ		cm	Δ	
$NaCl$	50	0·696	25′	26	0·583	Schlinge I
$C_6H_{12}O_6$	50	0·698	„	39	0·610	
$MgSO_4$	50	0·678	„	72	0·654	
$NaCl$	50	0·696	„	23	0·587	Schlinge II
$C_6H_{12}O_6$	50	0·698	„	45	0·693	
$MgSO_4$	50	0·678	„	54	0·668	
$NaCl$	50	0·696	„	26	0·585	Schlinge I
$C_6H_{12}O_6$	50	0·698	„	40	0·634	

Auch wenn man nur Salze untereinander vergleicht, ergibt sich ein Zusammenhang von Diffusionsgeschwindigkeit und Resorptionsgeschwindigkeit. Da als Mass der ersteren eine ausreichende Zahl von zuverlässigen Diffusionskonstanten aber nicht vorhanden ist, so ist man darauf angewiesen, die Diffusibilität der Salze aus ihren Eigenschaften zu erschliessen. Von diesen kommt in erster Linie die Wan-

[1]) Höber, Pflügers Arch. **74**, 246 (1899).

derungsgeschwindigkeit ihrer Ionen in Betracht; nach den früheren Erörterungen (S. 84) folgt ja aus der Theorie der Elektrolytdiffusion von Nernst ohne weiteres, dass bei gleich stark dissoziierten Salzen die Diffusionsgeschwindigkeit umso grösser sein muss, je grösser die Wanderungsgeschwindigkeit ihrer Ionen. Als zweites bestimmendes Moment kommt der Dissoziationsgrad hinzu; je kleiner er ist, umso kleiner ist auch im allgemeinen die Diffusionsgeschwindigkeit. Das ergibt sich schon daraus, dass, während stark dissoziierte Salze, also Ionen, meistens die innere Reibung, die Viskosität (S. 334) des Wassers vermindern, Nichtleiter sie fast immer erhöhen[1]), und zu diesen gehören ja auch die undissoziierten Elektrolytmoleküle. Daher kann man annehmen, dass von den in der folgenden Tabelle in drei Gruppen abgeteilten Natriumsalzen die erste, vom Kochsalz gebildete Gruppe am schnellsten diffundiert, langsamer die zweite und am langsamsten die dritte Gruppe. Diese Annahme deckt sich in vielen Fällen mit den vorhandenen Angaben über die Grösse der Diffusionskonstanten[2]).

Salz	Anionen	Anionengeschwindigkeit	$\alpha = \frac{\mu_{32}}{\mu_{\infty}}$
Chlornatrium	Cl^-	70·2	0·893
Salpetersaures Natrium	NO_3^-	65·1	0·888
Äthylschwefelsaures Natrium	$C_2H_5SO_4^-$	41·6	0·871
Milchsaures Natrium	$C_3H_5O_3^-$	32·9	0·848
Phtalsaures Natrium	$^1/_2H_4C_8O_4^=$	51·9	0·759
Schwefelsaures Natrium	$^1/_2SO_4^=$	73·5	0·779
Malonsaures Natrium	$^1/_2H_2C_3O_4^=$	62·2	0·772
Bernsteinsaures Natrium	$^1/_2H_4C_4O_4^=$	56·2	0·775
Weinsaures Natrium	$^1/_2H_4C_4O_6^=$	57·9	0·766
Äpfelsaures Natrium	$^1/_2H_4C_4O_5^=$	57·6	0·768

Man wird nun dementsprechend auch anzunehmen haben, dass die Resorptionsgeschwindigkeiten bei den verschiedenen Gruppen in derselben Abstufung differieren, und das ist nach den Untersuchungen von Wallace und Cushny[3]) und von mir[4]) auch tatsächlich der Fall.

Man kann freilich gegen den so statuierten Parallelismus von Diffusions- und Resorptionsgeschwindigkeit auch mehrere Bedenken er-

[1]) Arrhenius, Zeitschr. f. physik. Chemie **10**, 51 (1892).

[2]) Siehe die Untersuchungen von Scheffer, Ber. d. d. chem. Ges. **15**, 788 (1882); **16**, 1903 (1883). Zeitschr. f. physik. Chemie **2**, 390 (1888). Schuhmeister, Wiener Akad. Ber. **79**, II, 603 (1879); Long, Wied. Ann. **9**, 613 (1880).

[3]) American Journ. of physiol. **1**, 411 (1898).

[4]) Höber, Pflügers Arch. **74**, 246 (1899).

heben. Erstens hat Mac Callum[1]) neuerdings gezeigt, dass Salze mit mehrwertigem Anion, wie Sulfate, Phosphate, Tartrate, die Sekretion von Darmsaft anregen; hiervon war schon früher bei Gelegenheit der Analyse der Salzwirkungen die Rede (S. 296). Man könnte daher die Langsamkeit der Resorption der Salze aus der dritten Gruppe auch so deuten, dass sie nur durch reichliche Sekretbildung vorgetäuscht ist. Gegen die volle Gültigkeit dieses Einwandes lässt sich aber zweierlei erwidern: von Schepowalnikow[2]) ist gezeigt, dass Atropin die Darmsaftabscheidung hemmt, wie Pilokarpin sie anregt[3]); die Differenzen in den Resorptionsgeschwindigkeiten finden sich in meinen Versuchen aber auch beim atropinisierten Tier. Ferner lehrt der Vergleich auch von binären Salzen mit verschiedener Diffusionsgeschwindigkeit untereinander, dass auch da die Resorptionsgeschwindigkeit der Diffusionsgeschwindigkeit parallel laufen kann. Ich führe dafür folgenden Versuch an[4]):

In den Darm eingeführt			Resorptionsdauer	Entleert	
Lösung	ccm	Δ		ccm	Δ
Valeriansaures Natrium	35	0·601	20′	25·0	0·626
Ameisensaures „	35	0·610	„	13·5	0·590
Valeriansaures „	35	0·601	„	25·0	0·621
Ameisensaures „	35	0·610	„	24·0	0·595

Die Differenz der Diffusionsgeschwindigkeiten folgt aus der Differenz der Anionengeschwindigkeiten (siehe S. 87). Immerhin gebe ich zu, dass der von Mac Callum konstatierte Vorgang mit von Bedeutung sein kann.

Ein zweiter Einwand gegen die Meinung, dass Diffusionsgeschwindigkeit und Resorptionsgeschwindigkeit einander parallel laufen, ist einer lehrreichen Untersuchung von Hedin[5]) über die Diffusion gelöster Stoffe durch toten Rinderdarm zu entnehmen, aus welcher hervorzugehen scheint, dass die relativen Diffusionsgeschwindigkeiten für verschiedene Stoffe bei freier Diffusion so sehr von den Geschwindigkeiten bei Diffusion durch die tote Darmmembran differieren, dass eine Vergleichbarkeit zwischen den ersteren und den Resorptionsgeschwindig-

[1]) University of California Publications **1**, 81 (1904) u. 115 (1904); **2**, 5 (1904).
[2]) Dissertation Petersburg 1899. Nach Hermanns Jahresberichten 1900, 223.
[3]) Vella, zitiert nach Röhmann, Pflügers Arch. **41**, 417 (1887).
[4]) Katzenellenbogen, Pflügers Arch. **114**, 525 (1906).
[5]) Pflügers Arch. **78**, 205 (1899).

keiten eigentlich von vornherein als ausgeschlossen gelten könnte. Einige der Ergebnisse Hedins sind in der folgenden Tabelle enthalten; in ihr bedeutet $b:a$ die Geschwindigkeit der freien Diffusion verschiedener Substanzen, bezogen auf die Traubenzuckergeschwindigkeit als Einheit, $\beta : \alpha$ den entsprechenden Quotienten bei Membrandiffusion $\frac{\beta}{\alpha} : \frac{b}{a}$ ist dann der sogenannte „Dialysquotient", welcher aussagt, um wieviel die Membrandiffusion einer Substanz durch die Membran im Verhältnis zum Traubenzucker begünstigt oder beeinträchtigt wird.

Substanz	$\frac{b}{a}$	$\frac{\beta}{\alpha}$	$\frac{\beta}{\alpha} : \frac{b}{a}$
Traubenzucker	1	1	1
Glykokoll	1·38	1·38	1
Alanin	1·095	1·07	0·98
Harnstoff	1·325	1·48	1·12
Methylalkohol	1·565	1·90	1·21
Äthylalkohol	1·505	1·90	1·26
Isobutylalkohol	1·195	1·48	1·24
KCl	1·57	1·92	1·22
KNO_3	1·595	1·895	1·19
$NaCl$	1·445	1·75	1·21
$LiCl$	1·29	1·57	1·22
K_2SO_4	1·325	1·435	1·08
Na_2SO_4	1·22	1·31	1·07
$MgSO_4$	0·95	0·93	0·98

Fassen wir zuerst die Kolonne $\beta:\alpha$ ins Auge, deren Werte das Verhältnis der Diffusionsgeschwindigkeiten durch die Membran hindurch angeben, so könnte man wohl zunächst erwarten, in ihr sich nicht bloss die Geschwindigkeitsverhältnisse der freien Diffusion widerspiegeln zu sehen, sondern auch diejenigen der Resorption, da der verwendeten Membran durch das Absterben ja eigentlich nur die spezifische Triebkraft genommen zu sein scheint. Aber beides ist ganz und gar nicht der Fall. Vor allem fällt es auf, dass die Bewegung der binären Salze durch die tote Membran ganz beträchtlich gegenüber der freien Diffusionsbewegung begünstigt ist. Die Dialysquotienten lehren zwar, dass dasselbe auch für einige andere Substanzen, wie Harnstoff und die einwertigen Alkohole, gilt; aber dies ist sofort verständlich, wenn man bedenkt, dass es sich dabei um lipoidlösliche Substanzen handelt, deren Durchtritt von der toten Membran, die durch ihren Tod nichts von ihren Lipoiden eingebüsst hat, natürlich gerade so begünstigt wird, wie von der lebenden Membran. Es bleibt also nur auffällig und der Erklärung bedürftig, warum die binären Salze relativ so leicht durch die tote

Membran passieren, so leicht, dass sie an Geschwindigkeit nicht hinter den lipoidlöslichen, durch den Lipoidgehalt der Membran begünstigten Stoffen zurückstehen, und dies bedarf umso mehr der Erklärung, als die lebende Darmhaut keineswegs dieselbe Eigenschaft hat; denn die Resorptionsgeschwindigkeit der lipoidlöslichen übertrifft durchaus diejenige aller neutralen anorganischen Salze. Die Erklärung ist nun meiner Meinung nach darin zu suchen, dass die Darmhaut mit dem Tod ihre Permeabilitätseigenschaften total ändert infolge des Absterbens ihrer Plasmahäute; dadurch werden erstens, da nur die Plasmahäute lebender Zellen für die Salze impermeabel sind, die Diffusionswege für diese stark erweitert. Aber das allein könnte noch nicht die direkte im Dialysquotienten zum Ausdruck kommende Begünstigung des Durchtritts der binären Salze durch die tote Membran gegenüber anderen lipoidunlöslichen Stoffen, wie etwa dem Glykokoll oder den Sulfaten, erklären, wenn nicht noch ein zweiter Prozess hinzukäme, der wohl in folgendem bestehen dürfte: wenn die Plasmahäute der Zellen absterben und damit durchlässig werden, dann werden auch die Kolloide des Protoplasmas den Salzen zugänglich, und sie quellen unter dem Einfluss der binären Salze, der Nitrate und Chloride, unter dem Einfluss der Sulfate schrumpfen sie dagegen eher (S. 255); die Chloride und Nitrate lockern also die tote Membran auf und machen sie für sich selbst zugänglicher, als das andere lipoidunlösliche Stoffe vermögen. So kommt es, dass gerade die Chloride und Nitrate besonders leicht passieren (siehe hierzu aber auch S. 257).

Endlich drittens zweifeln Róth-Schulz und Körösy[1]) an dem genannten Parallelismus zwischen Resorptions- und Diffusionsgeschwindigkeit, weil er nach ihrer Meinung höchstens unter der Bedingung aufgefunden werden kann, dass das Konzentrationgefälle zwischen Darmlumen und Blut resp. Lymphe für die verschiedenen in den Resorptionsversuchen verwendeten Substanzen, welche in isotonischer Lösung in den Darm gebracht werden, gleich gross ist. Hiervon kann ja aber in der Tat nicht die Rede sein. Denn für Substanzen wie Traubenzucker, $SO_4^{=}$, Valeriansäure- oder Ameisensäureanionen ist die Konzentration im Blut gleich Null oder fast gleich Null, für Cl^- und vor allem Na^+ ist sie dagegen ziemlich beträchtlich. Deshalb erscheint es zunächst wirklich nicht begreiflich, dass isotonische Lösungen nach Mass der Diffusionsgeschwindigkeiten resorbiert werden sollen; vielmehr sollte namentlich $NaCl$

[1]) Arch. intern. de Physiol. **1**, 457 (1904). Siehe auch: Körösy u. Lobmayer ebenda **1**, 484 (1904).

viel langsamer aus dem Darm verschwinden. Die Erklärung ergibt sich auch hier, wenn man berücksichtigt, dass der Resorptionsvorgang aus mehreren Faktoren kombiniert ist. Es wurde bereits erwähnt, dass die Viskosität einer Lösung mit der Diffusibilität der in ihr gelösten Substanz zusammenhängt. Die Diffusibilität wird ja im allgemeinen auf die Grösse der Reibung der gelösten Substanz an dem Lösungsmittel zurückgeführt; diese Reibung muss sich auch dann äussern, wenn verschiedene Partien der Lösung gegeneinander verschoben werden, wie etwa bei der Filtration, bei der die Hauptmasse der Lösung an ihren der Filtermasse adhärierenden Teilen vorbeigetrieben wird. Die Leichtigkeit, mit welcher eine Lösung durch eine poröse Masse hindurchpassiert, ist daher ein Mass ihrer inneren Reibung und zugleich im allgemeinen ein Mass für die Diffusibilität ihrer gelösten Bestandteile. Nun wirkt ja aber die spezifische Triebkraft im Darm als eine Filtrationskraft; daher muss sich, wenigstens im wesentlichen, unabhängig von der Beschaffenheit der Lösung, die sich jenseits des Filters befindet, in die hinein filtriert wird, d. h. unabhängig von der Blutzusammensetzung, der Effekt dieser Filtration nach der inneren Reibung des Filtrierenden, also nach der Diffusibilität des Gelösten richten. So ergibt sich also, dass man eher von einem Parallelismus von Resorptionsgeschwindigkeit und innerer Reibung als von einem Parallelismus zwischen Resorption und Diffusion reden sollte. —

Schliesslich weisen aber doch noch einige Tatsachen darauf hin, dass der Resorptionsakt sich komplizierter gestaltet, als es bis hierher erscheint, dass die drei Faktoren: spezifische, filtratorisch wirkende Triebkraft, Osmose, Diffusion nicht den ganzen Erscheinungskomplex ausmachen. Wir wollen dabei davon absehen, dass sich an manchen resorbierten Substanzen schon innerhalb der Resorptionsmembran chemische Veränderungen abspielen — man denke an die Veränderungen von Kohlenhydraten, Albumosen, Peptonen u. a. —, welche wegen der damit verknüpften Konzentrationsveränderungen auf die Diffusion zurückwirken müssen. Dann bleiben aber immer noch Erscheinungen übrig, welche auf besondere, in Anpassung an die Funktion ausgebildete Fähigkeiten des Resorptionsorgans hindeuten.

Leistung von Konzentrationsarbeit bei der Resorption.

Es ist vielleicht schon bei der Betrachtung des Protokolls auf S. 325 aufgefallen, dass es besagt, dass eine Lösung, welche neben Mannit noch 0·4% *NaCl* enthält, bei der Resorption ihren Kochsalzgehalt vermindert, obgleich das Blutplasma 0·5—0·6% *NaCl* enthält. Es ist also vom Darm gegen das Konzentrationsgefälle Koch-

salz befördert worden. Bei der Resorption der Lipoidlöslichen, Erythrit und Glycerin, zusammen mit dem Kochsalz ist das nicht geschehen. Ganz ähnlich ist der folgende Versuch[1]) verlaufen:

In den Darm eingeführt			Resorptionsdauer	Entleert		
Lösung	ccm	Δ		ccm	Δ	% *NaCl*
Harnstoff + 0·45% *NaCl*	50	0·72	10′	23	0·65	
Glykokoll + 0·45% *NaCl*	50	0·71	„	39	0·65	0·351
Harnstoff + 0·45% *NaCl*	50	0·72	„	20	0·63	0·472
Aceton + 0·45% *NaCl*	50	0·76	„	15·5	0·59	0·631
Glykokoll + 0·45% *NaCl*	50	0·71	„	33·5	0·67	0·316
Harnstoff + 0·45% *NaCl*	50	0·72	„	14·5	0·59	0·521
Glykokoll + 0·45% *NaCl*	50	0·71	„	36	0·64	0·329

Bei Mitresorption des lipoidunlöslichen Glykokolls ist der *NaCl*-Gehalt demnach von 0·45% auf 0·35—0·33% gesunken, also ist wiederum vom Darm eine Konzentrationsarbeit geleistet worden. Der Darm vermag also offenbar ganz Ähnliches zu leisten wie die Niere, welche ja ebenfalls manche Stoffe, wie vor allem Harnstoff und Kochsalz, in dem Produkte ihrer Tätigkeit anreichert. Dass diese Leistung bei der gleichzeitigen Mitresorption der Lipoidlöslichen nicht sichtbar wird, hängt natürlich damit zusammen, dass die Lipoidlöslichen so rasch resorbiert werden, dass dadurch die restierende, vorwiegend *NaCl* enthaltende Lösung hypotonisch wird, und ihr nun osmotisch vom Blut noch Wasser entzogen wird, so dass der Kochsalzgehalt trotz der dagegen ankämpfenden Konzentrationsarbeit steigt.

Von Cohnheim[2]) ist schon früher etwas Ähnliches beobachtet worden. Bringt man nämlich in den isolierten Darm von Octopus oder Eledone, in Meerwasser gelöst, Jodnatrium, so wird dieses in einigen Stunden total aus dem Darminhalt herausresorbiert und kann in dem Blut, in welchem der Darm schwimmt, nachgewiesen werden.

Auch in diesem Fall muss also von dem Darm eine Konzentrationsarbeit geleistet worden sein. An welche Elemente sie gebunden zu denken ist, ist vorderhand nicht zu sagen. Jedenfalls ergibt sich aber aus diesen Tatsachen, dass das, was vorher als die spezifische Triebkraft bezeichnet wurde, d. h. die Wirkung, welche die lebenden Zellen auf den Resorptionsprozess ausüben, wohl nichts Einheitliches ist, sondern in mehrere Summanden zerlegt werden muss, von denen jeder ein Rätsel für sich bedeutet. —

[1]) Siehe Katzenellenbogen, Pflügers Arch. **114**, 522 (1906).

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **35**, 416 (1902).

Resorption durch die Körperoberfläche.

Wir haben bisher den eingangs erwähnten Strom von Lösung, welcher den Körper passiert, auf seiner ersten Etappe verfolgt. Bevor wir ihm nun weiter nachgehen, wollen wir den Eintritt von Substanz durch noch eine andere Eingangspforte erörtern, nämlich den Eintritt durch die Körperoberfläche mancher Tiere. Dieser Vorgang ist nämlich im Zusammenhang mit früher besprochenem für uns von einigem Interesse.

Bei Gelegenheit der Erörterung über den osmotischen Druck der Organismen (Kap. 2) wurde festgestellt, dass bei den typisch poikilosmotischen Wassertieren (S. 33) der osmotische Druck des Innenmediums stets mit dem des Aussenmediums übereinstimmt, während er bei den homoiosmotischen, resp. annähernd homoiosmotischen entweder kleiner oder grösser ist. Das erste Faktum legt die Vermutung nahe, dass bei den Poikilosmotischen, also bei den wirbellosen Meerestieren und Selachiern, die Totalität der Körperoberfläche für Wasser und für gelöste Stoffe durchlässig ist; und es wäre zu prüfen, ob diese Vermutung richtig ist. Das zweite Faktum führt zu der Frage, welche Permeabilitätseigenschaften die Körperoberfläche der Homoiosmotischen hat, und durch welche Vorrichtungen die osmotische Druckdifferenz zwischen Diesseits und Jenseits der Oberfläche aufrecht erhalten wird.

Durchlässigkeit der Körperoberfläche bei wirbellosen Meerestieren und Selachiern.

Die erste Frage ist relativ leicht zu beantworten. Bringt man marine Crustaceen oder Echinodermen in konzentriertes Meerwasser, so nehmen sie an Gewicht ab; bringt man sie in verdünntes Meerwasser, so nehmen sie zu[1]). Danach ist es am wahrscheinlichsten, dass die Gleichheit der osmotischen Drucke von Aussen- und Innenmedium jeweilen durch Osmose von Wasser zustande kommt. Mit dieser Annahme stimmen dann auch folgende Beobachtungen gut überein: 1. Wenn man zu Meerwasser, in welchem Seeigel oder Holothurien leben, Rohrzucker oder Ammoniumsulfat zusetzt, so gehen diese nicht in die Leibeshöhlenflüssigkeit über[2]); 2. Natriumnitrat, mit dem man den osmotischen Druck von Meerwasser gesteigert hat, ist zwar im Blut von Carcinus maenas, der sich darin aufhält, nachzuweisen, aber der osmotische Druckausgleich zwischen aussen und innen ist längst vollzogen, wenn die chemische Differenz noch erheblich ist, und das Nitrat ist wohl vom Intestinaltrakt aus und nicht von der Haut aus zur Resorption gelangt; jedenfalls ist es im Intestinaltrakt nachzuweisen[3]). Endlich 3. ist es

[1]) Quinton, Compt. rend. de l'Acad. **131**, 952 (1900). Henri u. Lalou, ebenda **137**, 721 (1903).

[2]) Henri u. Lalou, l. c.

[3]) Fredericq, Arch. de biolog. **20**, 709 (1904). Siehe auch: Quinton, l. c.

schon lange[1]) bekannt, dass im Blut der Selachier 2—3% Harnstoff enthalten ist, und doch hat dies Blut und das Meerwasser den gleichen osmotischen Druck; der gleiche Druck wird demnach durch verschiedene chemische Substanzen bedingt, und in der Tat enthält das Selachierblut auch bloss 1·6% Kochsalz, während das Meerwasser sowie das Blut der poikilosmotischen Avertebraten über 3% enthält[2]). Also kann auch die Körperoberfläche der Selachier nicht für die gelösten Stoffe permeabel sein, sondern sie ist es wohl nur für das Wasser. Dafür spricht auch, dass, wenn man Selachier in konzentriertes Meerwasser bringt, der osmotische Druck ihres Blutes zwar steigt, aber doch das Verhältnis von Kochsalz und Harnstoff im Blut ungeändert bleibt[3]).

Es scheint also nach all dem, als ob auch die Tiere, welche keinen „Eigendruck" haben, doch wenigstens ihre „chemische Eigenart" bewahren können.

Durchlässigkeit der Körperoberfläche bei Süsswassertieren; Osmoregulation.

Viel schwieriger erscheint die Beantwortung der Fragen, welche sich auf die osmotischen Verhältnisse bei denjenigen Tieren beziehen, deren Innendruck von dem Druck des Mediums abweicht. Beginnen wir mit den Süsswassertieren, deren Säfte, wie früher gezeigt wurde (S. 34), einen weit höheren osmotischen Druck haben als ihre Umgebung! Dieser Druck ist mindestens einigermassen konstant; darum ist es von vornherein ja höchst unwahrscheinlich, dass die Körperoberfläche für die in den Säften gelösten Stoffe durchlässig ist. Wie steht es aber mit der Durchlässigkeit für Wasser? Falls diese existiert, dann müssen irgendwelche osmoregulatorischen Einrichtungen (siehe S. 31) bestehen, durch welche die Druckdifferenz dauernd aufrecht erhalten wird. Das Einfachste wäre freilich, wenn die Körperoberfläche auch für Wasser undurchlässig wäre, wie etwa die des Menschen, der beim Aufenthalt im Wasser auch keine osmoregulatorischen Einrichtungen braucht, um nicht infolge der Druckdifferenz zwischen Blut und Wasser aufzuquellen. Von solch einer totalen Impermeabilität kann aber hier gar nicht die Rede sein. Schon P. Bert[4]) wusste, dass Süsswassertiere durch die Körperoberfläche Wasser abgeben können, wenn man sie in Salzlösungen einsetzt. Also sind sicher besondere Einrichtungen zur Aufrechterhaltung der Druckdifferenz nötig. Man hat zu ihrer Erklärung angenommen,

---

[1]) v. Schröder, Zeitschr. f. physiol. Chemie **14**, 576 (1890). Siehe auch: Baglioni, Zentralbl. f. Physiol. **19**, 385 (1905).

[2]) Fredericq, Bull. de l'Acad. Roy. de Belgique 1901, 68.

[3]) Fredericq, Arch. de biolog. **20**, 709 (1904).

[4]) Compt. rend. de l'Acad. 1883. Siehe auch: Durig, Pflügers Arch. **85**, 446 (1901).

dass die Wasserpermeabilität eben nur einseitig, in der Richtung von innen nach aussen, entwickelt ist. Aber auch das ist unrichtig. Aufgeklärt ist diese ganze Angelegenheit erst durch eine neuere Untersuchung von Overton[1]), welcher eine überraschend einfache Antwort gibt. Diese lautet: Die Haut von Amphibien hat ungefähr dieselben osmotischen Eigenschaften, wie die Plasmahaut der Zellen, sie ist nach beiden Richtungen permeabel für die lipoidlöslichen und für Wasser, und im Vergleich dazu impermeabel für die lipoidunlöslichen Stoffe; daher saugt der von der Haut umschlossene Körper fortwährend Wasser an und müsste demnach aufquellen, wenn nicht dem osmotischen Einstrom ein durch kontinuierliche Nierenarbeit vollzogener Wasserexport die Wage hielte.

Diese Sätze werden hauptsächlich durch folgende Tatsachen bewiesen: Frösche, welche durch Austrocknen 25—30% ihres Gewichtes eingebüsst haben, nehmen wieder ihr ursprüngliches Gewicht an, wenn man sie in Wasser so eintaucht, dass sie nicht trinken können. Verschliesst man normalen unausgetrockneten Fröschen die Kloake, so steigt ihr Gewicht fort und fort, wenn sie sich in reinem Wasser befinden; dabei füllt sich erst die Blase mit Harn von äusserst geringem osmotischen Druck, dann auch von der Blase aus der ganze Magendarmkanal. Die Gewichtszunahme erfolgt umso rascher, je höher die Temperatur. Wird aber der Frosch mit verschlossener Kloake statt in Wasser in Kochsalzlösung gesetzt, so nimmt sein Gewicht umso weniger zu, je höher der Kochsalzgehalt ist, bis er in 0·6—0·7%igen Lösungen sein Anfangsgewicht beibehält. Auch in der mit 0·6% *NaCl* isotonischen 0·8%igen *KCl*-Lösung behält er sein Gewicht, und es treten wochenlang keinerlei Vergiftungserscheinungen ein, obgleich 0·1% *KCl* im Blut genügen, um Lähmungen herbeizuführen. Die Haut ist also impermeabel für *KCl*. Und das Gleiche gilt für andere Salze, wie $BaCl_2$ und für die nichtvitalen sulfosauren Anilinfarben. Dagegen ist die Haut leicht durchgängig für Methyl- und Äthylalkohol, Äther, einwertige Ketone, Farbbasen, genug für gut lipoidlösliche, und schwer durchlässig für die weniger lipoidlöslichen, wie Glycerin und Harnstoff.

Nach diesen Experimenten hat man also bei den Amphibien und nach Overton wahrscheinlich auch bei Würmern und Schnecken des Süsswassers die osmoregulatorische Einrichtung, welche das von innen nach aussen gerichtete Druckgefälle dauernd aufrecht erhält, in den

[1]) Verhandl. d. physik. med. Gesellsch. zu Würzburg. N. F. **36**, 277 (1904).

Exkretionsorganen zu suchen, welche unausgesetzt osmotische Arbeit zu leisten haben.

Osmoregulation bei den homoiosmotischen Meerestieren.

Die entsprechende Frage nach den Einrichtungen bei den wirklich oder relativ homoiosmotischen Meerestieren ist vorderhand noch nicht zu beantworten. Hier besteht zeitlebens ein Gefälle, welches demjenigen bei den Süsswassertieren entgegengesetzt verläuft; die Meeresteleostier, deren Blut gegen das Milieu externe erheblich hypotonisch ist (siehe S. 30), würden daher schrumpfen, wie die Süsswasserfische quellen sollten, bestänen nicht die regulatorischen Mittel. Vielleicht beruhen diese, analog den eben erörterten Verhältnissen bei den Amphibien, auf einem kontinuierlichen Wasserimport; aber Experimente werden darüber erst einen Aufschluss geben können. —

Lymphbildung.

Ich kehre nunmehr zu dem Lösungsstrom zurück, da wo wir ihn vorher verlassen hatten, und wir haben ihn nun weiter durch die Gewebe und Lymphbahnen hindurch zu verfolgen. An diesen Orten führt die Lösung den Namen Lymphe; es werden uns also nunmehr die Faktoren der Lymphbildung zu beschäftigen haben.

Einfluss des Blutdrucks.

Fragen wir zunächst wieder nach den speziellen Vorrichtungen, durch welche in diesen Regionen der Lösungsstrom seinen Antrieb erhält, und erörtern wir danach erst die allgemeinen Ursachen der Bewegungen, welche durch Konzentrationsdifferenzen geschaffen werden! Es scheint mir ausser Zweifel zu stehen, dass als spezielle Triebkraft hier der auf den Gefässwandungen lastende Blutdruck wirkt; durch ihn wird Blutflüssigkeit ins Gewebe hinein abfiltriert und wird zu Lymphe; eine zweite spezifische Triebkraft wurde von Heidenhain[1]) in das Kapillarendothel verlagert, welchem er eine Art sekretorischer Funktion zuschrieb, indessen besteht heute kein zureichender Grund mehr, an dieser Meinung festzuhalten.

Um die Bedeutung des Blutdruckes als lymphbildenden Momentes ist bis in die letzte Zeit gestritten worden, und in der Tat ist das wenigstens zuzugeben, dass Blutdruckschwankungen nicht von parallel gehenden Schwankungen im Lymphfluss aus den Lymphgefässen begleitet werden. Am schlagendsten beweist das der bekannte Versuch von Heidenhain[2]) und Cohnheim[3]): wenn man die Chorda reizt, so wird Speichel sezerniert, zugleich erweitern sich die Gefässe der Submaxillaris stark, und aus den zugehörigen

[1]) Pflügers Arch. **49**, 209 (1891).
[2]) Pflügers Arch. **5**, 309 (1872).
[3]) Vorlesungen über allgem. Pathol. **1**, 493 (1882).

Lymphgefässen fliesst Lymphe; aber diese Lymphe entsteht nicht durch Filtration aus dem Blute; denn atropinisiert man das Tier, so versagen Speichelsekretion und Lymphbildung bei Chordareizung, obgleich die Gefässerweiterung auch jetzt eintritt. Auf die Deutung dieses Versuches werde ich später eingehen (S. 346). Trotz desselben wirkt aber der Blutdruck als Filtrationsdruck. Man muss nur bedenken, dass das Filtrat ja nicht unmittelbar in die Lymphgefässe überzugehen braucht. Sondern zunächst gelangt es nur ins Gewebe der Organe. Deren Interzellularräume und Lymphspalten bilden aber kein Röhrensystem mit starren Wandungen, in das in einem bestimmten Moment nur gerade ebensoviel Flüssigkeit von den Blutgefässen aus eintreten kann, wie durch die Lymphgefässe austritt, vielmehr sind die Organe dehnbare Räume, welche wechselnde Flüssigkeitsquanta beherbergen können. Nur so löst sich der Widerspruch zwischen dem oft konstatierten Faktum, dass eine arterielle Hyperämie von keiner vermehrten Lymphbildung begleitet ist, und zwischen den folgenden zwei Versuchen: Wenn man einem Hund Adrenalin in die Gefässbahn spritzt, so steigt für kurze Zeit der Blutdruck stark an. Zu gleicher Zeit wird das Blut eingedickt; denn das venöse Blut, welches während der Druckerhöhung etwa aus der Vena cava inferior oder auch aus der Vena jugularis externa ausfliesst, hat im Vergleich mit dem arteriellen Blut einen erheblich gesteigerten Hämoglobingehalt und eine grössere Blutkörperchenzahl[1]). Es muss also während des Bestehens des Überdruckes Flüssigkeit aus der Gefässbahn in die Gewebe ausgetreten sein. — Auf ähnlich indifferente Weise, d. h. ohne Herbeiführung besonderer komplizierender Nebenerscheinungen, kann man auch den Blutdruck erhöhen, wenn man in Kaninchen grössere Mengen undefibrinierten Kaninchenblutes transfundiert[2]). Auch dann tritt reichlich Blutflüssigkeit ins Gewebe über; denn, nach dem Ansteigen des Hämoglobingehaltes zu urteilen, verlassen infolge der Blutdrucksteigerung eventuell in drei Minuten nicht weniger als 19% der Gesamtblutmenge die Gefässbahn.

Gewebespannung und postmortale Lymphbildung.

— Wenn nun diese und ähnliche unleugbare Flüssigkeitsbewegungen zunächst von keinem Lymphstrom gefolgt sind, so scheint mir, wie gesagt, die einfachste Erklärung die zu sein, dass die Organe, in welche hinein filtriert wird, zeitweilig Reservoire für die Lymphe bilden, aus denen diese allerdings allmählich auch wieder austreten muss. Als Triebkraft käme für diese sekundäre Bewegung die „Gewebespannung" in Betracht, welche dank der Existenz elastischer Elemente — man

[1]) Hess, Deutsches Arch. f. klin. Mediz. **79**, 128 (1903).

[2]) Magnus, Arch. f. experim. Pathol. **45**, 210 (1901).

denke z. B. an die Kapseln der Organe — normalerweise stets vorhanden ist[1]). Man mag diese Spannung etwa mit der „Turgeszenz" vergleichen, welche bei den Pflanzenzellen von der elastischen Spannung ihrer Zellulosehaut herrührt (S. 58); wie bei ihnen die Spannung der Zellulosewand durch den osmotischen Überdruck des Zellinhalts über den Druck des Mediums herbeigeführt wird, so bewirkt bei den Tieren unter anderem der Blutdruck als Filtrationsdruck die Spannung der elastischen Bestandteile der Organe. So würde auch die häufig beobachtete postmortale Lymphbildung[2]) verständlich, welche jeder Filtrationstheorie zu widersprechen scheint; sie wäre nur der Effekt der allmählichen Organentspannung, vergleichbar der postmortalen Verkürzung der elastischen Elemente in den Arterien, durch die noch nach dem Herzstillstand das Blut in die Kapillaren und Venen getrieben wird.

Diffusion und Osmose.

Zu dem speziellen Bewegungsfaktor bei der Lymphproduktion, welcher von der Herztätigkeit abstammt, gesellt sich nun der allgemein wirksame Faktor der Konzentrationsdifferenz, welcher Diffusion oder Osmose zur Folge hat. Diese Konzentrationsdifferenz wird normalerweise stets durch die Stoffwechselvorgänge erzeugt; denn der in die Organe hineinfiltrierten Blutflüssigkeit entnehmen die Zellen, je nach der Intensität der sich in ihrem Inneren abspielenden Reaktionen in wechselndem Mass, gewisse Bestandteile, und andere neue Produkte ihrer eigenen Tätigkeit geben sie ab. In welchem Sinne dann diese notwendig sich ausbildenden Konzentrationsdifferenzen auf die Lymphbildung einwirken, dass soll erst später erörtert werden. Hier soll zunächst gezeigt werden, dass, wenn künstlich im Experiment bestimmte Konzentrationsdifferenzen geschaffen werden, dann auch wirklich die präsumptiven osmotischen und Diffusionsvorgänge einsetzen.

Nachweis ihrer Wirksamkeit durch künstliche Setzung von Konzentrationsgefällen.

Das lässt sich erstlich einmal durch Einspritzung verschieden konzentrierter Kochsalzlösungen in die Blutbahn beweisen. Injiziert man nämlich eine stark hypertonische Lösung, so wird das Blut stark hydrämisch, d. h. sein Gehalt an Hämoglobin und an Eiweiss sinkt, offenbar indem sich ein kräftiger osmotischer Einstrom von Wasser aus den Geweben in die Gefässe etabliert[3]). Zu gleicher Zeit verschwindet

[1]) Landerer, Die Gewebespannung in ihrem Einfluss auf die örtliche Blut- und Lymphbewegung. Leipzig 1884.

[2]) Bidder; nach Heidenhain, Pflügers Arch. **49**, 231, Anm. 2. v. Regéczy, Pflügers Arch. **37**, 73 (1885). Hamburger, Zeitschr. f. Biolog. **30**, 174 (1894).

[3]) v. Brasol, du Bois-Reymonds Arch. 1884, 210. Klikowicz, ebenda 1886, 518. Dastre u. Loye, Arch. de Physiol. 1889, 283. Hamburger, Zeitschr. f. Biol. **27**, 259 (1890). Leathes, Journ. of physiol. **19**, 418 (1896). Cohnstein, Pflügers Arch. **62**, 58 (1896). Magnus, Arch. f. experim. Pathol. **44**, 68 (1900).

aber auch Kochsalz aus der Gefässbahn, es diffundiert entlang seinem Konzentrationsgefälle in die Gewebe hinein. Spritzt man andererseits eine hypotonische Lösung ein, so verschwindet reichlich Wasser aus der Blutbahn; ebenso tritt aber auch aus einer isotonischen Lösung, wenn auch weniger, Wasser ins Gewebe über, wie auch sowohl aus der hypotonischen wie aus der isotonischen Lösung Kochsalz ins Gewebe einwandert[1]). Diese letzten drei Fakten scheinen nun freilich mit den osmotischen Gesetzen im Widerspruch zu stehen; denn es ist ja nicht unmittelbar einzusehen, warum die isotonische Lösung von den Geweben, deren Lymphe ungefähr den gleichen osmotischen Druck und ungefähr den gleichen Kochsalzgehalt hat, wie das normale Blutplasma[2]), resorbiert wird, und warum eine stark hypotonische Lösung, auch wenn ihr Kochsalzgehalt den des Blutes noch unterschreitet, doch Salz ans Gewebe abgibt. Die Erklärung dafür ist durchaus identisch mit den analogen Resorptionen im Darm, welche früher (S. 322) behandelt wurden; sie beruht auf dem Zusammenwirken der osmotischen Kräfte und der spezifischen Triebkraft. Diese befördert schliesslich jede Lösung von beliebiger Beschaffenheit entlang dem hydrostatischen Druckgefälle und eventuell entgegen einem osmotischen Druckgefälle. Das ist wenigstens das Hauptmoment für die Erklärung[3]).

Hiernach ist also die Wand der Kapillaren einer toten tierischen Membran vergleichbar, durch welche hindurch eine unter Druck stehende Lösung mit einer jenseits der Membran befindlichen Lösung in osmotischen und Diffusionsaustausch tritt. Mit dieser Anschauung stimmt es vollkommen überein, dass allerlei kristalloide Substanzen, welche in Lösung in die Blutbahn gebracht werden, in die Gewebe, resp. in die Lymphe, welche aus den Geweben abfliesst, übergehen, wie es z. B. für Natriumsulfat, für Natriumnitrat, für Traubenzucker bewiesen worden ist[4]). Von besonderer Wichtigkeit ist dabei, dass die ins Blut eingespritzten Substanzen in der Lymphe niemals in einer Konzentration anzutreffen sind, welche höher liegt, als ihre Konzentration im Blut unmittelbar nach der Injektion[5]). Es ist ferner gezeigt

---

[1]) Magnus, l. c.

[2]) Hamburger, Zeitschr. f. Biolog. **30**, 143 (1894). Leathes, Journ. of physiol. **19**, 1 (1895).

[3]) Genaueres siehe in meiner Darstellung der Lymphphysiologie in dem Handbuch von v. Koranyi u. Richter.

[4]) Heidenhain, Pflügers Arch. **49**, 209 (1891). Leathes, Journ. of physiol. **19**, 1 (1895). Münzer, Arch. f. experim. Pathol. **41**, 74 (1898).

[5]) Cohnstein, Pflügers Arch. **59**, 508 (1894); **60**, 291 (1894); **62**, 58 (1895),

worden, dass, falls das Konzentrationsgefälle die entsprechende Richtung hat, auch umgekehrt Substanzen von den Geweben in die Blutbahn übertreten können; wenn man z. B. in das Unterhautbindegewebe oder in die Gewebespalten zwischen den Muskeln des Beines von einem Hund, welches allein noch durch die Arteria und Vena cruralis mit dem übrigen Körper in Verbindung steht, eine Jodnatriumlösung injiziert, so kann man alsbald das Salz im Blut nachweisen[1]). Auch scheint sich in dem Einfluss der Lipoidlöslichkeit oder Lipoidunlöslichkeit der injizierten Substanz die Natur der Kapillarwand als Diffusionsmembran zu dokumentieren; denn äquimolekulare, stark hypertonische Lösungen von Traubenzucker und Harnstoff entziehen dem Gewebe nicht gleich viel Wasser; vielmehr überwiegt die Hydrämie nach Traubenzuckerinfusion bei weitem über diejenige nach Zufuhr des lipoidlöslichen Harnstoffs[2]).

Alle die genannten intravenösen Einspritzungen von Kristalloidlösungen erzeugen nun einen lebhaften Lymphfluss[3]). Das ist ja auch nach dem früher Gesagten verständlich; denn auf alle Fälle verursacht die Injektion grösserer Flüssigkeitsquanta eine Steigerung des Kapillardruckes[4]) und damit einen Übertritt von Flüssigkeit in die Organe. Diese entledigen sich dann aber des grossen Überschusses an Gewebswasser, das unverhältnismässig viel grösser ist, als das durch blosse Steigerung des arteriellen Blutdruckes aus der Gefässbahn auspressbare Quantum (siehe S. 340), alsbald durch die Lymphbahnen, wobei die Turgeszenz der Organe in der früher erörterten Weise als Triebkraft fungiert. Daher kann auch, wenn erst einmal in wenigen, der Injektion folgenden Minuten die Füllung der Organe von der Gefässbahn aus stattgefunden hat, der Blutdruck als Triebkraft ganz gut entbehrt werden; auch ohne ihn, d. h. postmortal dauert noch lange der Lymphausfluss aus den überschwemmten Organen an[5]). So erscheint also auch hier (siehe S. 341) die Lymphbildung unabhängig von den vom Herzen entwickelten Filtrationskräften, aber die Unabhängigkeit ist auch hier nur eine scheinbare. Freilich ist zuzugeben, dass die den Injek-

---

[1]) Asher, Zeitschr. f. Biolog. **29**, 247 (1893). Siehe auch: Starling, Journ. of physiol. **19**, 312 (1896) u. **24**, 317 (1899).

[2]) Lazarus Barlow, Journ. of physiol. **19**, 418 (1896). Siehe auch: Roth, Engelmanns Arch. 1899, 416.

[3]) Heidenhain, Pflügers Arch. **49**, 209 (1891).

[4]) Bayliss u. Starling, Journ. of physiol. **16**, 159 (1894); Starling, ebenda **14**, 139 (1893) u. **16**, 224 (1894).

[5]) Asher u. Gies, Zeitschr. f. Biolog. **40**, 180 (1900).

tionen folgenden Lymphbewegungen, obgleich wohl in allen Kapillargebieten der Druck gesteigert wird, doch in und aus den einzelnen Organen ausserordentlich verschieden stark sein können[1]; es ist aber wohl mit der Möglichkeit zu rechnen, dass die Filtrationswiderstände in den einzelnen Bezirken sowohl in den Kapillarwänden, wie namentlich in den Organen selbst erheblich differieren. —

Diffusion und Osmose als Folge natürlich entstandener Konzentrationsgefälle.

Nach dem Studium des Ausgleiches der künstlich gesetzten Konzentrationsdifferenzen wenden wir uns nunmehr dem normalen Entstehen und Verschwinden solcher Konzentrationsdifferenzen zu. Wenn man den osmotischen Druck des Blutes und den der Lymphe des Ductus thoracicus durch Messung ihrer Gefrierpunkte miteinander vergleicht, so findet man[2], dass die Lymphe gewöhnlich einen etwas höheren Druck hat — die Differenz der Gefrierpunkte beträgt etwa 0·005—0·01°. Dies deutet darauf hin, dass auch in den Gewebespalten, welche das Quellgebiet der Lymphgefässlymphe sind, ein höherer osmotischer Druck herrscht, als im Blut. Ja man wird sogar annehmen dürfen, dass der Druckunterschied zwischen Gewebelymphe und Blut grösser ist als der zwischen Gefässlymphe und Blut; denn auf dem langen Wege von den Organen bis zum Ductus thoracicus bietet sich Gelegenheit genug zu osmotischem und Diffusionsaustausch durch die dünnen Wandungen der Lymphgefässe hindurch (siehe auch S. 321). Dass aber in den Organen im allgemeinen ein höherer osmotischer Druck herrschen wird, als in den Gefässen, das wird von vornherein auch dann sehr wahrscheinlich, wenn man die Art des tierischen Stoffwechsels berücksichtigt[3]. In diesem handelt es sich nämlich ganz vorwiegend darum, dass in den Organen chemische Verbindungen komplizierter Beschaffenheit in zahlreiche einfache Bruchstücke aufgespalten werden; Eiweisskörper, Kohlenhydrate und Fette werden in eine Menge solcher einfacher Bestandteile zerlegt, an Stelle weniger grosser Moleküle bilden sich also viele kleine, also muss in den Organen fort und fort durch die Stoffwechselreaktionen der osmotische Druck gesteigert werden. Dafür spricht vor allem auch Folgendes: Wenn man einem Kaninchen oder Hunde beide Nieren exstirpiert, so steigt innerhalb weniger Stunden der osmotische Druck des Blutes erheblich an, die Gefrierpunktserniedrigung wächst z. B. von 0·6 bis zu 0·75° an[4]. Dies kann nicht darauf beruhen, dass dem Blute vom Intestinaltrakt her lösliche

[1] Siehe z. B. Cohnheim u. Lichtheim, Virchows Arch. **69**, 106 (1877).
[2] Leathes, Journ. of physiol. **19**, 1 (1895).
[3] v. Koranyi, Zeitschr. f. klin. Mediz. **33**, 1 (1897).
[4] v. Koranyi, l. c.

Stoffe in grösserer Menge zugeführt werden, welche gewöhnlich durch die Nierentätigkeit entfernt werden; denn die Drucksteigerung kommt auch dann zustande, wenn man die Tiere einige Tage vor der Operation hungern lässt[1]). Die Steigerung kann nur daran liegen, dass die Stoffwechselendprodukte, vor allem wohl die Abbauprodukte des Eiweisses, welche durch die Lymphbahnen dem Blute zugeführt werden, nicht mehr aus dem Körper eliminiert werden und sich nun mehr und mehr im Blut ansammeln. Deshalb findet man auch einen gewissen Zusammenhang zwischen dem Grad dieser Zufuhr von löslichen Substanzen und der Grösse der Organtätigkeit; Hamburger[2]) beobachtete nämlich, dass der erwähnte, stets bestehende kleine Druckunterschied zwischen Lymphe und Blut durch Muskelarbeit gesteigert wird.

Organarbeit und Lymphbildung.

Nach all dem können wir es wohl als erwiesen ansehen, dass fort und fort ein osmotischer Drucküberschuss in den Organen durch ihren Stoffwechsel erzeugt wird. Daraus ist dann eine wichtige Konsequenz zu ziehen die Organe müssen andauernd vom Blute her einen osmotischen Strom von Wasser in sich hineinsaugen, ihr eigener Stoffwechsel gibt als einen starken Anstoss zur Bildung von Gewebelymphe, und zwar wird die Saugkraft umso grösser sein, je grösser der Stoffwechsel ist. Dazu stimmt ausgezeichnet die alte Angabe von Claude Bernard[3]), dass die tätige Drüse, und die Angabe von Ranke[4]), dass der tätige Muskel dem durchströmenden Blut Wasser entzieht. Zudem ist neuerdings von Barcroft[5]) gezeigt worden, dass, wenn man die Submaxillaris durch Reizung der Chorda in Tätigkeit versetzt, dem Blut 1·1—1·2mal mehr Wasser entzogen wird, als zu gleicher Zeit in dem sezernierten Speichel von der Drüse abgegeben wird.

In diesem letzten Versuch liegt gleichzeitig ein wichtiger Beitrag zur Beantwortung der nunmehr sich erhebenden Frage, wo das Wasser bleibt, das von den Organen dem Blut entzogen wird. Bei der Speicheldrüse gelangt, wie Barcrofts Versuche zeigen, nur ein Teil dieses Wassers, allerdings der Hauptteil ins Sekret. Der Rest wird dann in die Lymphgefässe übertreten. In der Tat lässt sich durch eine ganze Reihe von Experimenten beweisen, dass durch die Arbeit der

---

[1]) v. Koranyi, Berl. klin. Wochenschr. 1899, Nr. 5.

[2]) Zeitschr. f. Biolog. **30,** 143 (1894).

[3]) Phénomènes de la vie, 2. Aufl., **1,** 169 (1885).

[4]) Tetanus, Leipzig 1865 u. Physiologie 1868, 89. Siehe auch: Cooke, Journ. of physiol. **23,** 137 (1898).

[5]) Journ. of physiol. **25,** 479 (1900).

Organe der Lymphfluss vermehrt wird (Asher). Im Anschluss an das eben Erörterte hätte man sich demnach vorzustellen, dass ein von der Intensität der Stoffwechselvorgänge abhängiger Strom von Wasser vom Blut her in die Organe eindringt und deren Turgeszenz erhöht, und dass durch diese Turgeszenz ein kleinerer oder grösserer Anteil des Wassers mitsamt den Stoffwechselprodukten in der Richtung des kleinsten Widerstandes, nach den Lymphgefässen hin, abgeschoben wird. Für die Existenz dieses Zusammenhanges zwischen Organarbeit und Lymphbildung lässt sich hauptsächlich Folgendes anführen:

1. steht damit das früher (S. 339) beschriebene Experiment von Cohnheim und Heidenhain an der Submaxillaris des Hundes in vortrefflicher Übereinstimmung. Wenn die Drüse bei Reizung der Chorda hyperämisch wird und zugleich Speichel sezerniert und reichlicher Lymphe abgibt, so erfolgt die Lymphbildung nicht, weil die Durchblutung, sondern weil der Stoffwechsel erhöht ist. Deshalb bleibt der Lymphstrom aus, wenn man die Drüsentätigkeit mit Atropin ausschaltet und nur die Hyperämisierung als Effekt der Chordareizung übriglässt[1]).

2. Derselbe Konnex zwischen Drüsentätigkeit und Lymphfluss lässt sich auch an der Leber und am Pankreas nachweisen. Vermehrt man durch intravenöse Injektion von taurocholsaurem Natrium oder von Hämoglobin die Gallenbildung, so nimmt die Leberlymphe zu, ohne dass etwa gleichzeitig auch der Blutdruck ansteigt[2]). Oder regt man die Tätigkeit des Pankreas durch Einspritzung von Sekretin[3]) oder vom Magen aus durch Infusion einer 1%igen Salzsäurelösung an[4]), so steigert sich ebenfalls der Lymphfluss.

3. fliesst nach Hamburger[5]) aus dem Halslymphgefäss eines Pferdes mehr Lymphe, wenn das Tier sich bewegt, d. h. wenn Rumpf- und Beinmuskulaturen arbeiten, während gleichzeitig der Karotidendruck

---

[1]) Es sei allerdings bemerkt, dass Moussu bei Pferd und Rind bei Reizung der Drüsennerven und bei Pilokarpinisierung nur eine unbeträchtliche Zunahme der Lymphbildung erzielen konnte (Compt. rend. de la Soc. de Biol. **52**, 286 (1900).

[2]) Bainbridge, Journ. of physiol. **28**, 204 (1902). Siehe auch: Asher, Zeitschr. f. Biolog. **37**, 261 (1898).

[3]) Mendel u. Thacher, American Journ. of physiol. **9**, 15 (1903). Siehe auch: Bainbridge, Journ. of physiol. **32**, 1 (1904).

[4]) Asher u. Busch, Zeitschr. f. Biolog. **40**, 333 (1900).

[5]) Zeitschr. f. Biolog. **30**, 143 (1893).

sinkt. Moussu[1]) erklärt diese Erscheinung aus der inneren (statischen) Arbeit der Kopf- und Halsmuskeln, welche bei Bewegungen des übrigen Körpers mitinnerviert werden.

Ob die bekannte lymphtreibende Wirkung einiger besonderer Substanzen, auf welche Heidenhain[2]) zuerst die Aufmerksamkeit lenkte, wie Pepton, Krebsmuskel-, Blutegel-, Erdbeerextrakt und anderes, auch mit der Erhöhung des Stoffwechsels von Organen, besonders der Leber, in Zusammenhang gebracht werden kann[3]), ist noch strittig[4]).

Jedenfalls stehen aber die anderen genannten Experimente in guter Übereinstimmung mit der Anschauung, welche ein Hauptmoment für die Bildung der Lymphe in den allgemein wirksamen osmotischen und Diffusionskräften erblickt, die durch das normale Auftreten von Konzentrationsdifferenzen im Körper ausgelöst werden. —

Sekretion.

Ich wende mich nun schliesslich der letzten Etappe zu, welche der eingangs erwähnte Lösungsstrom auf seiner Passage durch den Körper durchschreitet; wir kommen damit zu dem Übergang von Lösungsmittel und gelösten Stoffen in die Ausführungsgänge der Drüsen, zu dem Sekretionsprozess.

Über die Art der Kräfte, welche den Lösungsstrom auf dieser letzten Strecke in Bewegung setzen, sowie über die Art der Permeabilität des Drüsengewebes können wir diesmal schon allein durch den Vergleich der Blutflüssigkeit und der Sekrete miteinander ein gewisses Urteil gewinnen. Dieser Vergleich sei darum der genaueren Analyse des Sekretionsvorganges vorausgeschickt!

Osmotischer Druck einiger Sekrete.

Am allgemeinsten werden die gegenseitigen Beziehungen durch die osmotischen Drucke charakterisiert, welche etwa als Gefrierpunktserniedrigungen messbar sind. Bei den Sekreten der Warmblüter findet man folgendes:

Sekret	Δ	Bemerkungen
Speichel	0·19—0·49	Aus der Submaxillaris vom Hund durch Nervenreiz[5])
„	0·11—0·27	Spontan ergossener Speichel vom Hund[6])

[1]) Compt. rend. de la Soc. de Biol. **52**, 541 (1900).

[2]) Pflügers Arch. **49**, 209 (1891).

[3]) Asher u. Barbèra, Zeitschr. f Biolog. **36**, 154 (1897). Asher u. Busch, ebenda **40**, 333 (1900). Kusmine, ebenda **46**, 3 (1905).

[4]) Ellinger, Hofmeisters Beitr. **2**, 297 (1902). Bainbridge, Journ. of physiol. **28**, 204 (1902). Asher, Zentralbl. f. Physiol. 1902, Heft 7.

[5]) Fano u. Bottazzi, Arch. ital. de biologie **26**, 45 (1896). Nolf, Travaux du laboratoire de Physiol. de Liège **6**, 225 (1896—1901). Asher u. Cutter, Zeitschr f. Biolog. **40**, 535 (1900). [6]) Nolf, l. c.

Sekret	Δ	Bemerkungen
Magensaft	0·37—0·55	Aus dem nüchternen Magen vom Menschen [1])
Galle	0·54—0·61	Aus Gallenfisteln vom Menschen [2])
Milch	0·55—0·57	Von der Kuh [3])
Schweiss	0·13—0·64	Vom Menschen [4])
Harn	0·11—2·6	Vom Menschen

Aus dieser Tabelle ist zu ersehen, dass die Milch und die Galle ungefähr denselben osmotischen Druck haben, wie das Blut; ebenso wie bei diesem sind auch die Grenzen, innerhalb deren die Druckwerte schwanken, bei Milch und Galle ziemlich nahe beieinander gelegen. Speichel, Magensaft und Schweiss sind demgegenüber viel variabler zusammengesetzt, weitaus in den meisten Fällen scheinen diese Sekrete erheblich schwächer konzentriert zu sein als das Blut. Endlich beim Harn bewegen sich die osmotischen Konzentrationen über ein ausserordentlich weites Gebiet, der Harn kann sowohl stark hypotonisch wie stark hypertonisch sein; beim Menschen ist er für gewöhnlich, wie wir noch sehen werden, hypertonisch.

Osmotische Arbeit der Drüsen.

Wenn man nun zunächst nichts weiter beachtet, als diese Zahlenwerte, so würde man aus ihnen schliessen können, dass zur Bildung von Milch und Galle aus Blut ein Aufwand osmotischer Arbeit nicht notwendig ist, wohl aber meistens zur Bildung der übrigen Sekrete; indessen wird sich sogleich zeigen, dass dieser Schluss verfrüht wäre. Allerdings ergibt eine genauere Untersuchung der osmotischen Verhältnisse bei der Milch, dass ihre Gefrierpunkte sich in der Tat ganz eng denen des Blutes anpassen; die folgenden Versuche von Koeppe[5]) lehren, dass die Milch offenbar die osmotischen Schwankungen ihrer Stammflüssigkeit, des Blutes, mitmacht:

Ziege:	Milch	$\Delta =$	0·611°
	Blutserum		0·611°
Kuh:	Milch		0·540°
	Blutserum		0·535°

[1] Pfeiffer u. Sommer, Arch. f. experim. Pathol. **43**, 93 (1900). Sasaki, Berl. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 44.

[2] Brand, Pflügers Arch. **90**, 491 (1902). Bonanni, Arch. di Farmacologia **1**, 511 (1902). Strauss, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 12. Bernstein, Pflügers Arch. **109**, 307 (1905).

[3]) Hamburger, Zeitschr. f. Biolog. **27**, 259 (1890). Beckmann, Forschungsber. f. Lebensmittel u. Hygiene **1**, 421 (1894). Koeppe, Physik. Chemie u. Medizin. Wien 1900 u. a.

[4]) Strauss, Fortschritte d. Medizin **19**, 21 (1901).

[5]) Physik. Chemie u. Medizin. Wien 1900.

Milch	0·560°
Blutserum	0·570°
Milch	0·556°
Blutserum	0·556°

Aber sobald man durch chemische Analysen die Partialkonzentrationen der beiden Sekrete Milch und Galle feststellt, entdeckt man sofort, dass, trotz der Übereinstimmung in der molekularen Totalkonzentration mit dem Blut, in den Partialkonzentrationen die grössten Differenzen bestehen. Dass das so sein muss, ergibt sich ja übrigens, sobald man bedenkt, dass diese Sekrete neben den Blutbestandteilen, namentlich den Blutsalzen, ihre spezifischen Komponenten enthalten. Die 4—5% Milchzucker der Kuhmilch machen ja schon über ein Drittel von ihrem gesamten osmotischen Druck aus; also müssen auf alle Fälle die löslichen Bestandteile des Blutes in der Milch einen um ein Drittel geringeren Druck ausüben als im Blut, es muss also bei der Bildung der Milch an diesen Blutbestandteilen eine osmotische Arbeit geleistet werden, die Milch ist nicht bloss ein Blutfiltrat, dem einige spezifische Substanzen von der Drüse zugesetzt wurden. Man kann sich aber auch leicht davon genauer überzeugen, dass ein Sekret, dessen osmotischer Druck mit dem des Blutes übereinstimmt, nicht etwa das einfachste, mit den geringsten Anforderungen herstellbare Produkt der Drüsen ist, dass vielmehr diese Identität der Drucke ein offenbar zu bestimmten Zwecken angestrebtes Ziel ist, dessen Erreichung besondere Arbeit erfordert. Bei der Milch existiert z. B. eine gewisse Reziprozität in den Prozentgehalten an Milchzucker und Asche (Söldner), welche es bedingt, dass trotz wechselnder Partialkonzentrationen die Totalkonzentration ungeändert bleibt; für die Kuhmilch z. B. ergeben die Analysen folgendes:

Proz. Asche	Proz. Milchzucker	Proz. Asche	Proz. Milchzucker
0·67	5·0	0·76	4·6
0·69	4·4	0·77	4·6
0·71	4·8	0·86	3·5
0·72	4·5	0·87	2·1
0·74	4·8	0·93	3·3

Bei der Galle scheint ein ähnliches Abhängigkeitsverhältnis zwischen Kochsalzgehalt und Gehalt an Trockensubstanz zu bestehen[1]). Die Blutflüssigkeit, welche ja auf alle Fälle die Hauptgrundlage für jedes Sekret

[1]) Brand, Pflügers Arch. **90**, 506 (1902).

abgibt, wird also in verschiedener und ganz bestimmter Weise von der Drüse umgearbeitet.

Die Tätigkeit der Drüse ist aber sogar noch komplizierter, als es selbst hiernach erscheint. Denn so weit könnte man ja die Tatsachen in der Art auslegen, dass die Milchdrüse und die Leber die Blutflüssigkeit mehr oder weniger verdünnen, und dass sie dann dieser Lösung die spezifischen Produkte ihrer Tätigkeit bis zur Isotonie mit dem Blute zusetzen. Aber sobald man in die Details der chemischen Analyse geht, so zeigt sich, dass diejenigen Sekretkomponenten, welche auch im Blut vorkommen, im Sekret in ganz neuen Mengenverhältnissen enthalten sind; ich will nur etwa an Bunges Analysen der Blut- und Milchasche erinnern, aus denen sich direkt ergibt, dass die Milchdrüse jedem einzelnen Aschenbestandteil ihres Sekretes eine ganz bestimmte Konzentration erteilt.

So folgt also schliesslich, dass die Herstellung der blutisotonischen Sekrete mindestens keine einfachere Leistung ist, als die der anisotonischen. Denn diese unterscheiden sich nur eben durch die Anisotonie von jenen. Der Harn des Menschen ist z. B., wie schon gesagt wurde, gewöhnlich hypertonisch, er besteht ferner stets so gut wie ausschliesslich aus Stoffen, welche auch im Blut vorkommen; denn die Neubildung spezifischer Substanzen in der Niere ist ja von ganz untergeordneter Bedeutung. Aber der hypertonische Harn enthält keineswegs die einzelnen Blutbestandteile in einer so und so viel mal höheren Konzentration, als das Blut; denn wenn z. B. der Kochsalzgehalt des Blutes von ca. 0·58% im Harn auf 1·1% steigt, so verdoppelt sich nicht auch der Harnstoffgehalt des Blutes im Harn, sondern er wächst von 0·05% bis zu 2·3% an, und zugleich sinkt der Gehalt an Traubenzucker von 0·1—0·15% auf Spuren ab, um nur in pathologischen Fällen ganz unverhältnismässig, eventuell auf 10% anzuwachsen. Wir finden also, dass hier geradeso, wie bei der Herstellung der blutisotonischen Sekrete, an jedem einzelnen Bestandteil des Blutes eine bestimmte osmotische Arbeit vollzogen wird. Bei dem eben gewählten Beispiel der Harnbildung handelt es sich vorwiegend um die Herstellung grösserer Konzentrationen; indessen muss die Niere auch zu der entgegengerichteten Arbeitsleistung befähigt sein, wie ja schon aus den angeführten Daten für die normalen Traubenzuckergehalte hervorgeht, wie es sich aber auch daraus ergibt, dass der Harn des Menschen gelegentlich auch eine stark hypotonische Lösung darstellen kann.

So ist also nach dieser allgemeinen Erörterung die osmotische Arbeit ein generelles und hervorstechendes Merkmal der

Drüsentätigkeit, und von dieser Leistung wird im folgenden auch ganz vorwiegend die Rede sein. Imponierender mag freilich in vielen Fällen die Bildung spezifischer Produkte durch die Drüsen sein; von deren Besprechung soll hier aber ganz Abstand genommen werden, da es sich dabei vorläufig mehr um chemische als um physikochemische Fragen handelt. Um sogar möglichst vollständig von den mit der Produktion dieser spezifischen Substanzen verknüpften Vorgängen loszukommen, soll die Drüsentätigkeit nunmehr an einem Organ genauer studiert werden, an welchem die Bildung der spezifischen Substanzen ganz in den Hintergrund tritt, eben an der Niere. Es wird sich allerdings zeigen, dass bis jetzt die physikalisch-chemischen Methoden das Rätsel der Sekretion, speziell der Harnsekretion, ebensowenig zu lösen vermögen, als irgend eine der sonst bisher verwendeten Methoden. Nierensekretion.

Die meiste Aufklärung über den Modus, durch welchen die Niere ihre spezifische, vorherrschend konzentrierende Arbeit verrichtet, verdanken wir nach meiner Meinung bisher noch der Methode, welche von Chrzonszczewsky[1]), v. Wittich[2]) und Heidenhain[3]) zum Studium der Nierenfunktion empfohlen worden ist, nämlich der Verfolgung gefärbter Substanzen auf ihrem Weg vom Blut in den Harn. Diese Methode, die Strömung, deren Gesetze uns hier interessieren, für das Auge zu kennzeichnen, hat ja freilich von vornherein das Bedenkliche, dass sie das Postulat aufstellt, dass die gefärbten Fremdkörper denselben Weg gehen, wie die normalen Leibessubstanzen. Aber man wird zugeben müssen, dass das Vertrauen zu der Methode erheblich wächst, wenn sich mehrere Momente dafür anführen lassen, dass die Niere ihre spezifischen Fähigkeiten auch gegenüber den Fremdstoffen entfaltet. Farbausscheidung durch die Niere.

Wenn man einem Frosch durch Verfütterung, durch intravenöse Injektion oder vom Rückenlymphsack aus eine sulfosaure Anilinfarbe, also einen lipoidunlöslichen Farbstoff (S. 172), wie etwa Kongorot oder Bordeaux, wasserlösliches Anilinblau oder Säurefuchsin, einverleibt, so findet man nach einiger Zeit die Epithelien des sogenannten zweiten Abschnittes, weniger auch die des dritten Abschnittes der Nierenkanälchen erfüllt von intensiv gefärbten kugelrunden Tröpfchen[4]). Es sind nicht Farbstoffniederschläge, die sich in den Zellen gebildet haben; Stapelung lipoidunlöslicher Farben in den Epithelien der Froschniere.

[1]) Virchows Arch. **31**, 191 (1864).

[2]) Arch. f. mikroskop. Anatomie **11**, 75 (1875).

[3]) Hermanns Handbuch **5**, 279ff. (1883). Pflügers Arch. **9**, 1 (1874).

[4]) Gurwitsch, Pflügers Arch. **91**, 71 (1902). Höber u. Königsberg, ebenda **108**, 323 (1905). Siehe auch: Dreser, Zeitschr. f. Biolog. **21**, 41 (1885).

denn die würden undurchsichtig und amorph sein; sondern der Farbstoff muss in den transparenten Granula in gelöster Form enthalten sein. Ganz ähnliche Bilder erhält man, wenn man Vitalfarben, also die lipoidlöslichen Farbbasen oder deren Salze einverleibt; nur zeigen sich dann die Zellen aller Abschnitte der Nierenkanälchen mit den Farbtropfen besetzt. Es hat also nur ein Teil der Nierenepithelien die Fähigkeit, sich mit Sulfosäurefarbstoff zu beladen, und das ist schon auffällig genug; denn darin dokumentiert sich sofort aufs deutlichste eine besondere Eigenschaft der Nierenzellen, welche weitaus den meisten Zellen fehlt, nämlich lipoidunlösliche Substanz reichlich in sich aufzunehmen. Und gerade dadurch, dass nicht sämtliche Zellen des Sekretionsorganes Niere von der avitalen Farbe erfüllt werden, gibt sich in den erhaltenen Bildern auch die Lokalisation einer bestimmten, noch genauer zu studierenden Funktion kund.

Fragen wir zunächst nun, auf welche Weise die Farbstoffstapelung zustande kommt, so scheint die Ablagerung, nachdem erst einmal der Farbstoff in das Innere des Protoplasten gelangt ist, in präformierte Granula hinein zu erfolgen; jedenfalls sind auch ohne Verwendung einer Farbe helle kugelige Tröpfchen in den Epithelien zu sehen, deren Inhalt nach Gurwitsch von wechselnder chemischer Beschaffenheit ist. Inwiefern diese chemische Natur mit der Fähigkeit zur Stapelung der Farbstoffe zusammenhängt, ist vorderhand nicht zu sagen. Wie kommt aber die Farbe zunächst überhaupt ins Protoplasma hinein? Man könnte daran denken, dass in Anpassung an besondere Leistungen die Zellen hier ihre gewöhnliche Plasmahaut verloren haben und dadurch auch für die lipoidunlöslichen Stoffe permeabel geworden sind. Aber das ist sehr wenig wahrscheinlich. Wenn man nämlich eine Froschniere erst mit einer Vitalfarbe, z. B. mit Neutralrot, belädt und dann kleine Stückchen derselben in eine Lösung von Ammoniummolybdat legt, so erhält man häufig ganz ähnliche Bilder, wie sie früher (S. 327) für das Darmepithel beschrieben sind; d. h. es bilden sich dünne Krusten des unlöslichen Farbmolybdates um die Zelle herum, als Zeichen dafür, dass dem lipoidunlöslichen Ammoniummolybdat der Eintritt ins Protoplasmainnere verwehrt oder wenigstens erschwert ist[1]). Die Plasmahaut der Zellen scheint also auch hier bei den Nierenepithelien die gewohnten Eigenschaften zu haben; die Farbaufnahme wäre alsdann als ein Akt anzusehen, welcher von den physiko-chemischen Permeabilitätsbedingungen unabhängig ist; es handelt sich hier also wohl,

[1]) Höber u. Königberg, l. c.

nach der früher (S. 183) verwendeten Ausdrucksweise, um einen Fall physiologischer Permeabilität.

Wenn man nun den Bildern der gefärbten Niere eine Deutung zu geben versucht, in welcher den Farbstoffen eine ähnliche Rolle erteilt wird, wie irgendwelchen Harnbestandteilen bei der normalen Funktion der Niere, so erscheint es als das Nächstliegende, die lipoidunlöslichen Farben etwa mit dem lipoidunlöslichen Kochsalz oder der lipoidunlöslichen Harnsäure oder sonst einem Stoff der Art zu vergleichen, welche zweifellos der Tätigkeit der Nierenepithelien bedürfen, um den relativ hohen Grad von Konzentration zu erreichen, welcher ihnen als Bestandteilen des Harns im Vergleich zum Blut zukommt; die Farbstoffe würden dann also auf dem Ausscheidungsweg vom Blut durch die Epithelien hindurch in die Lumina der Harnkanäle befindlich gedacht. Diese nächstliegende Annahme, welche auch Heidenhain seiner Auffassung der Farbstoffausscheidung durch die Säugerniere zugrunde legte, ist aber nicht die einzig mögliche. Man kann nämlich, im Anschluss an die alte Ludwigsche Theorie der Nierenfunktion, annehmen, dass die Harnbildung damit beginnt, dass in den Glomeruli Blutflüssigkeit in die Bowmansche Kapsel abfiltriert wird, und dass nun diese Lösung sich zu Harn umwandelt, indem ihr auf ihrem Weg durch die Kanälchen von den Epithelien Wasser und gewisse gelöste Substanzen entzogen werden, so dass schliesslich eine Lösung entsteht, deren Total- und Partialkonzentrationen von denen des Blutes ganz und gar different sind, eine Lösung, die nicht mehr Blutflüssigkeit, sondern eben Harn ist. Unter diesen Voraussetzungen wäre es denkbar, dass die Farbe, welche man in den Epithelien zu sehen bekommt, ursprünglich im Blute enthalten war, von den Glomeruli aus in die Kanälchen gelangte und von da aus in die Zellen hinein resorbiert wurde, und nicht umgekehrt vom Blut, resp. von der Lymphe aus durch die Zellbasis hindurch in die Zellen eindrang [v. Sobieranski[1])].

Die Farbstoffe gelangen durch Sekretion, nicht durch Resorption in die Epithelien.

Diese zweite Annahme deckt sich aber, wenigstens für den Fall der Froschniere, sicherlich nicht mit der Wirklichkeit. Wenn man nämlich dasjenige Gefäss, welches beim Frosch die Harnkanälchen mit Blut speist, nämlich die Vena Jacobsoni, resp. ihre Zuflüsse absperrt, die die Glomeruli versorgenden Arteriae renales dagegen intakt lässt, und dann einen Farbstoff, z. B. indigoschwefelsaures Natrium, in den Kreislauf bringt, so bleibt die ganze, sonst übliche Farbeinlagerung in die Epithelien aus, obwohl Harn gebildet wird. Es wäre also noch

[1]) Arch. f. experim. Pathol. 35, 144 (1895).

Gelegenheit vorhanden, dass von der Lösung aus, die aus den Glomeruli durch die Kanälchen herabfliesst, die Epithelien sich mit Farbstoff beladen: aber es geschieht nicht, und die ganze Niere enthält nach der Unterbindung überhaupt nur ganz geringe Farbmengen [Gurwitsch[1]]. Offenbar erfolgt also der gewöhnliche Farbzutritt von der Zellbasis her, die in den Epithelien sichtbare Farbe befindet sich also auf dem Ausscheidungs- und nicht auf dem Resorptionsweg. Dementsprechend gibt Gurwitsch den mit Farbe imprägnierten Granula folgende Funktion: sie sind Kollektoren, welche sich an der Zellbasis mit Farbstoff beladen, dann lumenwärts durch das Protoplasma rücken und an der Oberfläche der Zelle, an deren Bürstensaum angelangt, den Farbstoff ins Lumen entleeren. In der Tat sieht man im mikroskopischen Präparat, wie die gefärbten Tropfen bald nur an der Basis liegen, bald den Zellkern umstellen und bald die Oberfläche besetzt halten.

Es gibt aber noch einen zweiten, mindestens ebenso sicheren Beweis dafür, dass die Farbstoffe nicht resorbiert, sondern ausgeschieden werden. Man sieht nämlich nach der Einverleibung einzelner Farbstoffe, nämlich von Bordeaux, Säurefuchsin, Bismarckbraun, Neutralrot, genau die gleichen, grossen, gefärbten Tropfen, welche in den Zellen sichtbar sind, auch in den Kanälen liegen, sie sind dort oft zu Klumpen zusammengeballt und bilden lange, unregelmässig gebuckelte Stränge, welche die ganze Niere quer durchziehen, man trifft dieselben Granula auch im Ureter und schliesslich in der Blase (Höber und Königsberg[2]). Es ist unmöglich, dass diese Gebilde in den Harnwegen entstanden und von da aus erst in die Epithelien der zweiten Abschnitte eingewandert sind. Für das Karmin ist übrigens schon vor längerer Zeit von A. Schmidt[3]) gezeigt worden, dass es in feinen, leuchtend roten Granula in den Kanälen der Froschniere auftritt, dass sich mit Ammoniak die Farbe ausziehen lässt, und dass dann eine farblose Grundsubstanz übrig bleibt.

All das führt zu einer bestimmten Vorstellung von der Tätigkeit der Froschnieren: Einzelne Sorten ihrer Zellen sind mit einer „physiologischen Permeabilität“ ausgestattet der Art, dass es ihnen gelingt, grössere Mengen lipoidunlöslichen Materiales an sich zu reissen

---

[1]) l. c. S. 83. Siehe ferner: Nussbaum, Pflügers Arch. **16**, 139 (1878) u. **17**, 580 (1878). Adami, Journ. of. physiol. **6**, 382 (1885). Beddard, ebenda **28**, 20 (1902).

[2]) Pflügers Arch. **108**, 323 (1905).

[3]) Pflügers Arch. **48**, 34 (1891).

und in besonderen Gebilden durch Mittel, welche noch unerforscht sind[1]), zu stapeln. Diese Gebilde werden dann in toto mit der angehäuften Substanz in die Kanälchen ausgestossen, und so kann es kommen, dass gewisse Stoffe im Harn in grösserer Konzentration enthalten sind, als im Blut.

Dieser Auffassung widerstreitet nicht, dass der Harn für eine klare Flüssigkeit gilt; die Granulasubstanz kann sich aufgelöst haben, und man kennt ja auch verschiedene kolloidale, eiweissähnliche Bestandteile des Harns, die regelmässig in ihm vorkommen[2]); oder die Auflösung erfolgt vielleicht auch nicht, die feinen Granula befinden sich in Suspension im Harn und entgehen nur für gewöhnlich in dem reichlichen Harnwasser der Beobachtung. —

Farbstoffsekretion bei der Säugerniere.

Bisher ist nun allein die Farbausscheidung durch die Froschniere erörtert worden; wenden wir uns jetzt der Säugerniere zu! Die meisten Untersuchungen sind hier der Ausscheidung des lipoidunlöslichen indigoschwefelsauren Natriums gewidmet. Heidenhain[3]) fand bekanntlich, dass nach intravenöser Injektion kleiner Mengen dieses Farbstoffs die Glomeruli ungefärbt bleiben, dass allein die Zellen der Tubuli contorti den Farbstoff aufnehmen, und dass dichte Farbniederschläge die Kanälchen abwärts von den Tubuli contorti erfüllen.

Die Deutung dieses Bildes ist strittig: da eine isolierte Ausschaltung der Blutversorgung der gewundenen Kanäle hier nicht, wie bei der Froschniere, möglich ist, so bestehen zunächst die beiden Behauptungen zu Recht, dass die Farbe durch Abscheidung (Heidenhain), und dass sie durch Rückresorption (v. Sobieranski) in die Zellen gelangt. Denn die Farblosigkeit der Glomeruli kann nicht etwa als zureichendes Argument gegen die Filtration in die Bowmanschen Kapseln und weiter in die Kanälchen angesehen werden, schon weil verdünnte Farblösungen in mikroskopisch dünner Schicht sehr oft farblos erscheinen[4]) (siehe auch S. 327). Auf alle Fälle beweist aber der Ausfall der Experimente, dass auch bei der Säugerniere gewisse Zellen speziell darauf eingerichtet sind, lipoidunlösliche Stoffe, wie das indigschwefelsaure Natrium, zu sammeln, und dass mit der Funktion dieser Zellen auch die Über-

---

[1]) Siehe dazu: Höber u. Königsberg, l. c.

[2]) Z. B. Oxyproteïnsäure (Uroprotsäure) von Cloetta [Arch. f. experim. Pathol. **40**, 29 (1898)]. Bondzynski u. Gottlieb, Zentralbl. f. med. Wissensch. 1897, Nr. 33. Pregl, Pflügers Arch. **75**, 87 (1899).

[3]) Pflügers Arch. **9**, 1 (1874). Siehe ferner: Pautinski, Virchows Arch. **79**, 393 (1880). Grützner, Pflügers Arch. **24**, 447 (1881).

[4]) Sobieranski, Arch. f. experim. Pathol. **35**, 144 (1895).

führung der gleichen Stoffe auf eine höhere Konzentrationsstufe, als wie sie sie im Blut einnehmen, verknüpft ist. Denn die Haufen ungelösten Farbstoffs, welche in den Kanallumina liegen, sind, wie gesagt, erst von den Tubuli contorti ab, und zwar meistens erst weiter abwärts zu finden und können dort entweder infolge einer reichlichen, vorwiegend das Wasser betreffenden Resorption von seiten der Epithelien aus der von den Glomeruli herabfliessenden, schliesslich gesättigten Farblösung ausgefallen sein, oder die Farbe ist von den Epithelien sezerniert und dann von den gleichzeitig mit ihr abgeschiedenen Salzen aus ihrer Lösung niedergeschlagen worden[1]).

Zwischen diesen beiden Formen der Konzentrationsarbeit wäre nun wohl zugunsten der zweiten, von Heidenhain angenommenen alsbald entschieden, falls man das indigschwefelsaure Natrium, in transparente Tröpfchen von der Art der bei der Froschniere beschriebenen eingeschlossen, sowohl in den Zellen als auch in den Kanälen liegen sähe. Aber so sieht man nach Arnolds Angaben[2]) den Farbstoff nur in den Zellen, und zwar in deren lumenwärts gerichteten Abschnitten und im Bürstensaum. Vielleicht dass auch die Kanäle die Farbe ursprünglich in solchen Einschlüssen enthalten, dass aus diesen aber dann ein Teil der Farbe ausgelaugt und darauf in der erwähnten Weise niedergeschlagen wird, so dass die Granula verdeckt werden. Jedenfalls ist es sehr bemerkenswert, dass wenigstens das Karmin von der Säugerniere geradeso ausgeschieden wird, wie von der Froschniere; denn auch in der Kaninchenniere fand A. Schmidt[3]) die vorher (S. 354) erwähnten kleinen, leuchtend roten Granula, besonders in den Lumina der Henleschen Schleifen zu Haufen zusammengedrängt, und vor allem waren hier auch dieselben Tröpfchen in den Zellen der Tubuli contorti, besonders unter dem Bürstensaum, zu sehen[4]). Wenigstens kann man also für das Karmin behaupten, dass es durch Sekretion und nicht durch Rückresorption in die Epithelien gelangt. —

Die mikroskopische Verfolgung der Farbstoffausscheidung hat uns hiermit zu einer bestimmten Anschauung von den der Niere zu Gebote stehenden Mitteln geführt, mit denen sie ihr typisches Produkt, d. h. eine Flüssigkeit mit den typischen Konzentrationsdifferenzen gegen das Blut, herstellen kann. Natürlich würden die zugrunde liegenden Versuche wesentlich an Bedeutung gewinnen, falls sich nachweisen liesse,

[1]) Siehe dazu: Grützner, Pflügers Arch. **24**, 447 (1881).

[2]) Virchows Arch. **169**, 1 (1902). Anatom. Anzeiger **21**, 417 (1902).

[3]) Pflügers Arch. **48**, 34 (1891).

[4]) Siehe auch: Arnold, l. c.

dass die Niere sich auch der gleichen Mittel bedient, um normale Harnbestandteile in ihrem Sekrete anzureichern. Das scheint in der Tat wenigstens für die Harnsäure zu gelten. Namentlich haben Ebstein und Nicolaier[1]) sowie Minkowski[2]) gezeigt, dass nach Verfütterung von Adenin oder Harnsäure in den Epithelien der Tubuli contorti kleine Körnchen oder sphärische, strahlig gebaute Körper auftreten, deren wesentlicher Inhalt Harnsäure ist, und dass dieselben Gebilde in den Lumina von den Tubuli contorti abwärts in reichlichen Mengen vorkommen. Damit gewinnt es an Wahrscheinlichkeit, dass die Niere ihre Konzentrationsarbeit mit Hilfe granulärer Apparate leistet. Diese brauchen dann aber natürlich nicht das allgemeine und einzige Mittel zu sein. Ein Teil der Konzentrationsarbeit könnte sehr wohl durch die nun schon mehrfach erwähnte Rückresorption von Wasser geleistet werden; auch könnte durch Rückresorption von diesem oder jenem der gelösten Blutbestandteile das charakteristische Mengenverhältnis der Stoffe im Harn hergestellt werden. Wir haben also auf alle Fälle nach Anhaltspunkten für das Bestehen dieser hypothetischen Rückresorption zu suchen.

Der Anteil der Filtration an der Harnbildung.

Die natürliche Voraussetzung einer resorbierenden Tätigkeit der Epithelien zum Zweck der Herstellung der charakteristischen Total- und Partialkonzentrationen ist das Bestehen einer Filtration von Blutflüssigkeit in den Anfängen der Harnkanälchen, also in den Glomeruli. Dass hier ein Flüssigkeitsdurchtritt erfolgt, kann natürlich gar keinem Zweifel unterliegen; man könnte nur noch darüber streiten, ob der Durchtritt ein rein passiver Prozess ist, abhängig von der Existenz des hydrostatischen Druckgefälles zwischen Gefäss- und Kanälchenlumen, oder ob er der Aktivität der Epithelien der Bowmanschen Kapsel zu danken ist. Falls aber an der durchgetriebenen Flüssigkeit die Epithelien der Kanälchen noch weiterhin mittels resorbierender Kräfte Arbeit leisten, ist von diesen zwei Möglichkeiten die erste, der Durchtritt durch Filtration, die weitaus wahrscheinlichere; denn an und für sich genügt jedenfalls das hydrostatische Druckgefälle zur Filtration, und eine besondere Zellarbeit hat nur dann einen Sinn, wenn eine Abänderung in der Zusammensetzung der aus dem Blute austretenden Flüssigkeit erzielt werden soll. Diese Abänderung, die tatsächlich erfolgt, verlegt die Rückresorptionshypothese ja aber gerade in das Bereich der Kanälchenepithelien, also ist sie weiter oben, in den Glome-

[1]) Virchows Arch. **143**, 337 (1896).

[2]) Arch. f. experim. Pathol. **41**, 410 (1898).

ruli, überflüssig. Erkennt man die Logik dieses Gedankenganges an, so wird damit die Nachweisbarkeit einer Filtration zu einem Beweisstück zugunsten der eben genannten Hypothese.

Prüfen wir also zunächst, ob die in der Blutbahn vorhandenen Filtrationskräfte einen Einfluss auf die Harnbildung ausüben! Diese Frage ist ungemein oft diskutiert worden, und ich will hier, zumal da physikochemische Gesichtspunkte dabei belanglos sind, nur ganz kurz[1]) auf einige neuere Beiträge zu dem alten Streit eingehen, um zu zeigen, dass die Frage noch immer keine wirklich bündige Antwort gefunden hat.

Um jeden Sekretionsreiz für die Nieren, wie er durch jede Veränderung in der normalen Blutzusammensetzung erzeugt wird, nach Möglichkeit auszuschliessen und gleichzeitig eine starke Durchblutung der Niere unter erhöhtem Druck auf die Gefässwände zu erzeugen, transfundierte Magnus[2]) das Blut eines Kaninchens auf ein anderes; er vermehrte auf die Weise das Blut des zweiten Tieres um 30—70% und erzeugte zugleich einen erheblichen Anstieg des Kapillardruckes. Trotzdem nahm die Harnproduktion entweder nicht oder nur ganz unerheblich zu; der Versuch beweist also anscheinend, dass die Filtrationsbedingungen etwas ganz Nebensächliches sind. Nun zeigte aber Magnus selbst, dass die Blutbahn sich ihres Flüssigkeitsüberschusses in kurzer Zeit grösstenteils in die Gewebe hinein entledigt (siehe S. 340); der Austritt erstreckt sich dabei natürlich nicht auf die körperlichen Elemente des Blutes, und dementsprechend lässt es sich nachweisen, dass der Hämoglobingehalt stark anwächst. Ob ausser den Blutkörperchen auch Bestandteile des eingespritzten Plasmas in der Blutbahn verbleiben, ist nicht untersucht; es ist aber nach Analogie mit den Beobachtungen über die Resorption von Blutserum im Darm und in der Bauchhöhle[3]) sehr wahrscheinlich, dass auch ein Teil seines Eiweisses bei dem filtratorischen Übertritt ins Gewebe in der Blutbahn zurückbleibt, so dass also nunmehr in den Gefässen ein an Körperchen überreiches Blut mit einem besonders eiweisshaltigen Plasma zirkuliert. Inwieweit durch diese Eindickung eine Erschwerung der Glomerularfiltration bedingt wird, ist schwer zu sagen; aber mit der

---

[1]) Im übrigen siehe: Handbuch der physikalischen Chemie und Medizin von v. Koranyi u. Richter, Kapitel Sekretion.

[2]) Arch. f. experim. Pathol. **45**, 210 (1901).

[3]) Voit u. Bauer, Zeitschr. f. Biol. **5**, 536 (1869). Heidenhain, Pflügers Arch. **56**, 579 (1894). Reid, Philosoph. Transact. of the Roy. Soc. Ser. B **192**, 211 (1900). — Roth, Engelmanns Arch. 1899, 441.

Möglichkeit ist jedenfalls zu rechnen. Der Versuch von Magnus hat deshalb auch nicht unbedingte Beweiskraft.

Häufiger ist ein anderer Weg eingeschlagen, um zu einer Entscheidung über den Anteil der Filtration an der Harnbildung zu gelangen; man hat zu eruieren versucht, worin die künstliche Steigerung der Nierentätigkeit begründet ist, die durch Salz-, Harnstoff- oder Koffeïninjektionen mit Regelmässigkeit herbeizuführen ist. Entweder kann es sich nämlich darum handeln, dass die diuretisch wirkende Substanz als Sekretionsreiz für die Nierenzellen wirkt, oder darum, dass durch die Injektion günstigere Filtrationsbedingungen geschaffen werden hauptsächlich infolge einer Erhöhung der Nierendurchblutung. Diurese.

Über die durch die Grösse der Durchblutung definierten Filtrationsbedingungen hat man sich oft mit Hilfe des Onkometers zu orientieren versucht; es zeigt sich dabei, dass zwar die erste starke Harnflut, welche einer ersten Infusion folgt, auch von einem kräftigen Onkometerausschlag, d. h. von einer starken Zunahme der Durchblutung begleitet ist, dass aber dann weiterhin Diurese und Durchblutung oft in gar keinem verständlichen Zusammenhange mehr stehen, wie man es erwarten könnte, wenn die Filtration eine nennenswerte Rolle bei der Harnbildung spielen würde und nicht bloss eine akzessorische Erscheinung der diuretischen Wirkung wäre[1]).

Leider ist nun aber das Onkometer kein Instrument, das die Durchblutungsschwankungen ganz zuverlässig anzeigt[2]), und deshalb kann es auch nicht zur endgültigen Entscheidung über die vorliegende Frage verwendet werden. Hier kommt allein die direkte Bestimmung der Durchblutungsgrösse, d. h. die Bestimmung der in der Zeiteinheit die Niere passierenden Blutmenge in Betracht. Dieser Wert ist nun neuerdings von Barcroft und Brodie[3]) gemessen worden, und sie haben in ihren Versuchen gefunden, dass bei Diuresen, welche durch Harnstoff- oder durch Salzlösungen erzeugt werden, die Steigerung der Durchblutung eventuell ganz ausbleiben kann, oder dass sie von der Diurese überdauert wird. Das scheint in vollem Widerspruch mit der Filtrationslehre zu stehen. Indessen ist zu beachten, dass zur Erzeugung der Diurese ziemlich erheb-

---

[1]) Magnus, Arch. f. experim. Pathol. 44, 396 (1900), u. Gottlieb u. Magnus, ebenda 45, 223 (1901). Siehe ferner: Starling, Journ. of physiol. 24, 317 (1899). Bradford u. Philipps, ebenda 8, 117 (1887).

[2]) Loewi, Fletcher, Henderson u. Alcock, Arch. f. experim. Pathol. 53, 15 (1905).

[3]) Journ. of physiol. 32, 18 u. 33, 52 (1905).

liche Quanta 10 bis 15 prozentiger Natriumsulfatlösungen oder 5 prozentiger Harnstofflösungen in die Blutbahn injiziert und auf die Weise Verwässerungen des Blutes erzeugt wurden, welche bei der durch die spezielle Versuchsanordnung während der ganzen Versuchsdauer aufrecht erhaltenen sehr starken Durchblutung der Niere allein genügt haben können, die Filtration in den Glomeruli zu erleichtern. Die Versuche würden mehr besagen, wenn die Diuresen durch Injektion von etwas Koffeïn erzeugt wären, weil dann die Diuresen nicht notwendig von Hydrämien begleitet zu sein brauchten.

Übrigens selbst wenn sich weiterhin noch herausstellen sollte, dass der diuretische Effekt genau der Durchblutungsschwankung parallel läuft, liesse sich mit Heidenhain gegen die Filtrationshypothese immer noch der Einwand erheben, dass die bessere Durchblutung nicht unmittelbar diuretisch wirkt, sondern dass mit der Zufuhr von Blut ja auch die Zufuhr sekretionsanregender „harnfähiger" Stoffe zur Niere ansteigt. Diesem Heidenhainschen Einwand liesse sich dann wohl nur mit einer Versuchsanordnung begegnen, welche sich einem von Cushny[1]) ausgeführten Onkometerversuch anschliesst. Man müsste durch Koffeïninjektion eine Diurese erzeugen, und die begleitende Erhöhung der Durchblutung genau bestimmen; dann müsste man durch eine Schraubenklemme die Nierenarterie so lange verengern, bis die Durchblutung auf ihren normalen Ausgangswert reduziert ist. Bleibt auch dann noch die Diurese bestehen, so muss sie durch den Reiz verursacht sein, welchen das im Blute zirkulierende Koffeïn auf die Nierenzellen ausübt.

Überblicken wir all dies, so ergibt sich, dass eine bestimmte Entscheidung über den Anteil der Filtration an der Harnbildung noch nicht möglich ist; die angeführten Experimente lassen sich also auch nicht als Stützen der Resorptionstheorie, von der wir ausgingen, verwenden. —

as Resorp-
onsvermö-
n der Nie-
renzellen.

Auch die übrigen Argumente, mit denen den Nierenzellen resorbierende Fähigkeiten zugesprochen werden, um durch diese die charakteristische Beschaffenheit des Sekretes zu erklären, scheinen mir nicht genügend beweiskräftig. Zu diesen Argumenten zähle ich die Beobachtungen an anormalen Nieren[2]), deren Rinde allein noch funktionierte, während das gesamte Mark, dem die resorptiven Fähigkeiten beigelegt

[1]) Journ. of physiol. 28, 443 (1902).

[2]) Ribbert, Virchows Arch. 93, 169 (1883). Boyd, Journ. of physiol. 28, 76 (1902). H. Meyer, Marburger Sitzungsber. 1902. Bujniwicz, le physiologiste Russe 2, 196 (1904).

werden, entweder experimentell entfernt oder durch Verletzung verloren gegangen war; solche Nieren liefern einen hellen, sehr verdünnten „Harn“ in vermehrter Menge. Aber es genügt schon allein, dass man der Niere die Kapsel abzieht, um sie dadurch zu einer Abscheidung vermehrter Mengen verdünnten Sekretes zu veranlassen[1]); die Veränderung des Sekretes ist also die Folge jeder Alteration und nicht die Folge eines Resorptionswegfalls.

Nicht weniger unsicher sind die Schlüsse aus solchen Versuchen, in denen eine Verstärkung des Resorptionsfaktors durch Stauung des Harns mit Ureterklemmen oder durch künstliche Verzögerung seines Ausflusses angestrebt wurde; denn auch auf diese Art werden unphysiologische Verhältnisse geschaffen[2]).

Endlich erscheint es mir auch verfrüht, die neueren Versuche von Cushny[3]) über die Ausscheidung von Salzgemischen im Sinn einer Resorptionstheorie auszunützen. Wenn man nämlich Lösungen intravenös injiziert, welche zugleich Kochsalz und Glaubersalz in äquimolekularen Mengen enthalten, so erfolgt eine starke Diurese, nach deren fast völligem Abklingen noch lange reichliche Mengen von Glaubersalz im Harn entleert werden, während die Kochsalzabgabe zum Ausgangswert zurückgekehrt ist[4]). Cushny gab diesem Ergebnis folgende Deutung: Die Differenz in der Ausscheidung von $NaCl$ und Na_2SO_4 rührt davon her, dass auf dem Wege von den Glomeruli zum Nierenbecken aus dem Glomerulusfiltrat $NaCl$ in grösseren, Na_2SO_4 in kleineren Mengen resorbiert wird; der Unterschied zwischen den beiden Salzen deckt sich völlig mit ihrem differenten Verhalten im Darm, wo ebenfalls das Natriumsulfat das schwerer resorbierbare ist (siehe S. 329). Diese Analogie bildete für Cushny auch den Schlüssel zur Erklärung der Wirkung anderer Gemische: Natriumphosphat wird ebenfalls nachhaltiger ausgeschieden als Kochsalz, weil es auch weniger resorptionsfähig ist; genau dasselbe gilt für Harnstoff, dem auf Grund von Overtons Versuchen an Pflanzen- und Tierzellen eine geringere Resorbierbarkeit zugeschrieben wird. Mit diesem letzten Versuch entzieht Cushny

[1]) Ruschhaupt, Pflügers Arch. **91**, 619 (1902). Biberfeld, ebenda **102**, 116 (1904). Ferner: Bradford, Journ. of physiol. **10**, 358 (1889).

[2]) Hermann, Sitzungsber. d. Wiener Akad. **36**, 363 (1859). Steyrer, Hofmeisters Beitr. **2**, 312 (1902). Schwarz, Zentralbl. f. Physiol. **16**, 281 (1902). Pfaundler, ebenda **2**, 366 (1902). Cushny, Journ. of physiol. **27**, 429 u. **28**, 431 (1902). Lindemann, Zieglers Beitr. zur pathol. Anat. **21**, 500 (1897).

[3]) Journ. of physiol. **27**, 429 (1902).

[4]) Siehe auch: Magnus, Arch. f. experim. Pathol. **44**, 396 (1900). Sollmann, Americ. Journ. of physiol. **9**, 425 u 454 (1903).

sich aber selbst den Boden; denn die geringere Resorbierbarkeit kommt nach Overton dem Harnstoff einzig und allein im Vergleich mit einwertigen Alkoholen, Äther, Aldehyden und dergleichen zu, weil diese an Lipoidlöslichkeit den Harnstoff übertreffen (S. 163 u. 171). Dagegen überragt allgemein der Harnstoff an Resorbierbarkeit bei weitem das lipoidunlösliche Kochsalz, wie ich es ja auch speziell für die Resorption im Darm nachgewiesen habe[1]). Auch Loewi[2]) wies mit dem mindestens nicht schwer resorbierbaren Jodnatrium nach, dass sich ihm gegenüber die Niere nicht anders verhält als gegen Sulfat und Phosphat. Es bleibt also mindestens noch eine offene Frage, ob die genannten Differenzen in der Ausscheidung besser auf Unterschiede in der sekretorischen oder auf solche in der resorptiven Beförderung zu beziehen sind[3]).

Glomerularsekretion

Stringente Beweise für die Existenz von Resorptionsvorgängen in der Niere gibt es also nicht, wohl aber, wie wir sahen, Beweise für das Vorkommen sekretorischen Transports, wenigstens in den Nierenkanälchen. Deshalb ist es auch immer noch als Möglichkeit anzuerkennen, dass überhaupt die gesamte Tätigkeit der Nieren, wie es Heidenhain annahm, eine sekretorische Leistung ist, dass also auch die Abscheidung von Wasser, resp. Lösung, welche zweifellos schon in den Glomeruli statthat, ein Vorgang ist, an welchem die Zellen aktiv beteiligt sind. Darauf scheinen u. a. die jüngst veröffentlichten Untersuchungen von de Bonis[4]) hinzuweisen, welcher nach dem Vorgang von Bottazzi[5]) durch Einspritzung von Fluornatriumlösung vom Ureter aus in die Niere die Kanälchenwände zu zerstören und allein die Glomeruli funktionsfähig zu erhalten versuchte. Wenn auch diese Methode natürlich keine ganz reinen Resultate geben kann, so ist doch auf alle Fälle sehr bemerkenswert, dass, wie die folgenden Ergebnisse lehren, die geschädigte Niere zur selben Zeit einen stark hypotonischen Harn produziert, zu der die gesunde hypertonischen Harn bildet (siehe Tabelle auf S. 363).

Die Lehre, welche die normale Hypertonie des Harns auf Rückresorption aus dem Glomerulusfiltrat zurückführt, vermag dies Ergebnis natürlich nicht zu deuten; denn günstigstenfalls könnte durch Schädigung der Rückresorption irgendwelcher Art ein blutähnliches Sekret

---

[1]) Höber, Pflügers Arch. **74**, 246 (1899).

[2]) Arch. f. experim. Pathol. **48**, 410 (1902).

[3]) Siehe auch: Michaud, Zeitschr. f. Biolog. **46**, 5 (1904). Siehe ferner die Angaben S. 296.

[4]) Engelmanns Arch. f. Physiol. 1906, 271.

[5]) Archivio di Fisiologia **1**, 273 (1904).

	ccm Harn		Harn Δ		Blut Δ	Bemerkungen
	gesunde Niere	geschädigte Niere	gesunde Niere	geschädigte Niere		
2 Uhr 30 Min. bis 3 Uhr	9	12	1·616	0·979	0·572	Hund bekommt
3 „ 30 „ „ 4 „	14	20	1·118	0·294		in klein. Mengen
4 „ 50 „ „ 5 „ 20 Min.	14	22	0·584	0·240		mit Wasser ver-
5 „ 30 „ „ 6 „	10	22	0·570	0·224		dünnte Milch.
6 „ — „ „ 6 „ 30 „	12	20	0·572	0·212	0·560	Von jetzt ab
9 „ 30 „ „10 „	4	9	1·002	0·206		nichts mehr zu
8 „ — „ „ 8 „ 30 „	2·5	6	1·304	0·302	0·569	Trinken geben.

resultieren, aber nicht eine stark hypotonische Flüssigkeit. Und selbst wenn sich noch herausstellen sollte, dass der Blutdruck als Filtrationsdruck doch einen Einfluss auf die Harnproduktion ausübt, dass also in den Glomeruli Blutflüssigkeit abfiltriert wird, so müsste doch noch eine Glomerularsekretion nebenher gehen. Denn ein reiner Filtrationsakt könnte einen Harn von der von de Bonis gefundenen Hypotonie nur dann erzeugen, wenn nicht bloss die Glomeruluswandungen eine mehr oder weniger semipermeable Membran wären, was ja an und für sich möglich ist, sondern wenn ausserdem auch noch Filtrationsdrucke von mehreren Atmosphären zur Verfügung ständen, was nicht der Fall ist[1]). Also wird man, solange sich gegen die Versuche von de Bonis kein Einspruch erhebt, annehmen müssen, dass auch der Glomerularapparat in der Richtung vom Blut in die Kanallumina Transportkräfte entwickelt. —

So viel an dieser Stelle von der Nierentätigkeit! Wir haben nunmehr den Lösungsstrom, welcher durch den tierischen Körper fliesst, auch auf einer seiner letzten Etappen, bis zu seiner Einmündung in einen der Drüsenausführungsgänge, zu verfolgen gesucht, freilich mit recht wenig befriedigendem Ergebnis, obgleich diejenige Etappe, welche wir hier speziell studiert haben, nämlich der Übertritt in die Harnwege, so umfassend untersucht worden ist, wie keiner der Übergänge in einen der anderen Ausführungsgänge. Auch für die physikochemische Methode sind hier nur wenige Erfolge zu verzeichnen, und die Sekretionsphysiologie hat nach wie vor so gut wie alles von der Zukunft zu erwarten.

---

[1]) Siehe hierzu: Tammann, Zeitschr. f. physik. Chemie **20**, 180 (1896) und Starling, Journ. of physiol. **19**, 312 (1896) u. **24**, 317 (1899).

Zwölftes Kapitel.

Die Fermente.

Das lebende Eiweiss und das Biogen.

Den steten Wechsel von Bestandteilen in einem lebenden Organismus bedingt eine höchst eigenartige chemische Verbindung, das lebende Eiweiss oder das Biogen. Es ist ein enorm labiler Stoff, von dessen festem Grundstock sich fast unaufhörlich gewisse Atomkomplexe ablösen und zerfallen, und an den fast unaufhörlich neue Komplexe sich angliedern. Auf diesem Wechsel von Zerfall und Aufbau beruhen die normalen Äusserungen des Lebens, beruhen der Stoffwechsel und die Leistungen, der Grad der Labilität der lebendigen Substanz bestimmt den Grad der Erregbarkeit, Wachstum ist eine Polymerisation des Biogenmoleküles, welcher ein Zerfall in mehrere neue Biogene folgt.

Das ist eine Vorstellung von dem eigentümlichen Stoffwechsel der Lebewesen samt seinen charakteristischen Variationen, wie sie heute noch viele schätzen, eine Vorstellung, welche in den Lehrbüchern der Physiologie angedeutet und gelegentlich zu detaillierten Hypothesen ausgesponnen wird[1]). Sie soll in einem anschaulichen Bilde die wesentlichen Tatsachen vereinigen, dass trotz des ununterbrochenen Stromes von chemischen Verbindungen, der durch die Protoplasten fliesst, deren Zusammensetzung während des Lebens angenähert konstant bleibt, dass nach den Erfahrungen über den Nährwert der Stoffe diesen Strom nur das Eiweiss dauernd in Gang zu erhalten vermag, und dass dies Eiweiss, ebenso wie die anderen Hauptbestandteile der Nahrung, die Kohlenhydrate und Fette, welche wir als stabile, jahrelang zu konservierende chemische Verbindungen kennen, innerhalb der lebendigen Substanz ohne Schwierigkeit tiefgehend zersetzt werden. Diese Beobachtung des leichten und steten Zerfalls ist es in allererster Linie, welche die Idee von dem labilen Lebensmolekül erzeugt hat, von diesem Molekül, das in der Art seiner Labilität und in seiner Autoregeneration nichts seinesgleichen hat, das allein das lebende Wesen charakterisiert und deshalb wohl auch dessen übrige rätselhafte Fähigkeiten, die Fähigkeiten des Wachstums, der Fortpflanzung, der Regulation, der Erregbarkeit, in sich birgt.

Nun fällt aber, wie wir sehen werden, jedwede Ursache dahin, an der Grundidee, der Zurückführung des Stoffwechsels auf die Labilität

---

[1]) Siehe: Verworn, Die Biogenhypothese. Jena 1903. Ferner: O. Loew, Die chemische Energie der lebenden Zellen. München 1899, auch Biolog. Zentralbl. 22, 733 (1902).

einer bestimmten, komplizierten, organischen Komponente des Protoplasmas, heute noch festzuhalten; alle Probleme, welche die Lehre vom Stoffwechsel heute noch enthält, werden auf ein totes Geleise gefahren, sobald wir für ihre Erklärung auf dieses nie nachgewiesene Lebensmolekül rekurrieren. Dann entfällt aber auch jeder Grund, überhaupt noch irgend welche Charakteristika des Lebens an die Vorstellung einer komplizierten chemischen Verbindung des Protoplasmas anzulehnen.

So wie wir die Nahrungsstoffe in die Organismen eingehen sehen, als Eiweisskörper, als Kohlenhydrate, als Fette, so werden sie auch im Inneren verwendet; es gibt kein anderes Eiweiss, als das, das wir im Reagensglas vor uns haben; wenn das Eiweiss im Organismus so überaus leicht zersetzt wird, so ist es nicht zuvor im Kontakt mit einem Biogen in ein labiles Isomeres verwandelt. Die Gründe für die leichte Zersetzbarkeit sind ganz andere. Sie sind in dem Zusammenwirken bestimmter Einzelstoffe in bestimmten Mengenverhältnissen gelegen. In diesem Zusammenwirken liegt die Pointe der Stoffwechselfrage.

Nehmen wir einen Augenblick, um uns den steten Zerfall an und für sich wenig zum Zerfall neigender Stoffe in einem Gemisch klar zu machen, folgendes zum Vergleich: Terpentinöl, Triäthylphosphin oder Hexylen gehören zu den sogenannten autoxydablen Verbindungen[1]), d. h. Verbindungen, die aus der Luft Sauerstoff aufnehmen und sich in Peroxyde verwandeln. Sind nun ausser ihnen andere Verbindungen zugegen, so können diese, selbst wenn sie ziemlich schwer zu oxydieren sind, unter Reduktion der relativ unbeständigen Peroxyde sich mit deren Sauerstoff verbinden; auf diese Weise wird z. B. Indigo entfärbt, Wasser zu Wasserstoffperoxyd oxydiert, Alkohol in Aldehyd verwandelt. Das Wasserstoffperoxyd zerfällt dann selbst leicht wieder und oxydiert weitere andere „Akzeptoren" für Sauerstoff, Aldehyd ist selbst wieder autoxydabel und geht in ein labiles Peroxyd über, und so schreitet die Oxydation in einem Gemisch von einer schwer verbrennlichen Verbindung auf die andere fort.

Im Organismus gibt es nun neben den Autoxydatoren und analogen veränderlichen Körpern noch Stoffe, die gerade für die fortlaufenden Reaktionen im Protoplasma viel wichtiger sind als jene, Stoffe, welche die tatsächliche Labilität des ganzen lebenden Protoplasten, die wir der hypothetischen einer bestimmten lebenden chemischen Verbin-

---

[1]) Siehe die Arbeiten von Engler u. Wild, Ber. d. d. chem. Ges. **30**, 1669 (1897), **33**, 1090—1900 (1901); ferner: Bach, Compt. rend. **124**, 951 (1897).

dung entgegenstellen, ganz begreiflich machen, welche uns aber über diese Erweiterung unseres Gesichtskreises hinaus auch eine reale Vorstellung von dem selbstregulatorischen Walten des Organismus, von seinem unveränderten Bestehen unter wechselnden äusseren Bedingungen, von dem eigentümlichen dynamischen Gleichgewicht, das den Lebensprozess charakterisiert, verschaffen können. Diese Stoffe sind die Fermente.

Die Fermente als Katalysatoren.

Wenn wir den überflüssigen Ballast von mechanistischen Spekulationen über die Wirkungsweise der Fermente, der vielfach noch durch die Bücher geschleppt wird, über Bord werfen, Liebigs Kontakthypothese, die die Stoffe bei der blossen Berührung mit dem selbst in Zersetzung begriffenen Ferment auseinander fallen lässt, und Naegelis Erklärung des fermentativen Zerfalls durch Atomschwingungen des Gärungserregers, die den Zusammenhalt des Fermentsubstrats erschüttern, wenn wir vorerst gar nicht danach fragen, wie es kommt, dass bei Anwesenheit eines Fermentes bestimmte chemische Umsetzungen erfolgen, sondern uns damit begnügen, zu erfahren, wie sich ein Ferment äussert, was seine Eigenschaften sind, so lautet die Antwort: ein Ferment ist ein Stoff, der, meist ohne sich merklich an der Reaktion zu beteiligen, d. h. ohne in eines der Endprodukte der Reaktion einzutreten, die Geschwindigkeit der Reaktion vergrössert (eventuell verkleinert).

Diese von Ostwald[1]) gegebene Definition greift auf einen alten, in den dreissiger Jahren des letzten Jahrhunderts von Berzelius geschaffenen Begriff zurück, auf den der Katalysatoren, dessen Bedeutung damals unerkannt blieb, dem überhaupt keine Beachtung geschenkt wurde, weil er nur eine Beschreibung der Fermentwirkungen enthielt, nicht eine Erklärung, wie die Hypothese von Liebig. Berzelius nannte nämlich Katalysatoren alle Körper, die „durch ihre blosse Gegenwart die schlummernden Verwandtschaften der Stoffe zu erwecken vermögen“. Damit schuf er einen grossen Komplex von Erscheinungen, die als Vorgänge der anorganischen und der organischen Natur bis dahin gesondert und ohne Beziehung nebeneinander existiert hatten. Denn unter den Begriff der Katalysatoren fallen sowohl die geformten Fermente, die Mikroorganismen, wie die ungeformten Fermente, die Enzyme, als auch die anorganischen Katalysatoren, die Säuren, Laugen, Metalle, Metallsalze. Es ist hauptsächlich Berzelius' Verdienst, dass wir heute die Wirkungen aller dieser Stoffe unter einem einheitlichen

[1]) Über Katalyse. Vortrag auf d. Vers. d. Ges. d. Naturf. u. Ärzte 1901.

Gesichtspunkt zu betrachten gelernt haben; die Inversion des Rohrzuckers durch Säuren oder Platin, Palladium, Iridium, Silber stellen wir auf gleiche Stufe mit der Invertinwirkung[1]); den Zerfall von Wasserstoffperoxyd in allerlei organischen Gewebsauszügen[2]) vergleichen wir mit dem Zerfall in Gegenwart von Platin, Silber, Braunstein; die Umwandlung des Äthylalkohols in Essigsäure durch das Mycoderma setzen wir seiner Umwandlung durch Platin gleich; auch ist in den letzten Jahren die Brücke zwischen geformten und ungeformten Fermenten endgültig geschlagen, seit das Agens der alkoholischen Gärung, dieses bis dahin exquisiten Zellvorganges, vom lebenden Protoplasten durch E. Buchner losgelöst wurde. Und so ist aus der Metallkatalyse, der Enzymwirkung, der Gärungs- und Fäulniserregung der Mikroorganismen eine lange kontinuierliche Reihe einander koordinierter Prozesse geworden. — Was dann Ostwald an hervorragend Wichtigem und Neuem zu der alten Berzeliusschen Fermentdefinition hinzugefügt hat, basiert auf den seit Berzelius' Zeiten entwickelten Gesetzen der Reaktionskinetik. Damit, dass Ostwald die Katalysatoren als Beschleuniger von Reaktionen einführt, die an und für sich unmerklich oder merklich langsam verlaufen, unterwirft er die bis dahin in einen mystischen Nebel eingehüllten Fermentationen den Gesetzen, die für die Reaktionsgeschwindigkeit gelten, erhebt sie also zu scharf definierten, messbaren und eventuell berechenbaren Vorgängen. Für die Physiologie bedeutet das nicht weniger, als dass zum ersten Male die Wege gewiesen sind, auf denen zu einem wirklichen Verständnis der physiologischen Grundphänomene des Stoffwechsels, seiner dissimilatorischen sowohl wie seiner assimilatorischen Phase, und der regulatorischen Vorgänge zu gelangen ist. In der Tat ist mit Ostwalds Lehre eine neue Ära für die Physiologie der Stoffwechselvorgänge angebrochen. —

Betrachten wir zur Orientierung zunächst ein recht einfaches Beispiel eines katalytischen Vorganges! In Wasser gelöster Rohrzucker wird sowohl durch Invertin wie durch Säure in gleicher Weise leicht in Dextrose und Lävulose umgewandelt; die Wasserstoffionen der Säure vertreten das Ferment Invertin. Die Katalyse durch Säure, wie überhaupt jeder chemische Prozess, geht noch rascher vor sich beim Erwärmen. Aber die Inversion erfolgt bekanntlich auch allein durch längeres Erhitzen der rein wässerigen unangesäuerten Lösung, nur viel langsamer, und enorm langsam schliesslich auch in Wasser von ge-

[1]) Siehe dazu: Rayman u. Sulč, Zeitschr. f. physik. Chemie **21**, 481 (1896). Sulč, ebenda **33**, 47 (1899). Plzák u. Hušek, ebenda **47**, 733 (1904).

[2]) Schönbein, Journ. f. prakt. Chemie (1) **89**.

wöhnlicher Temperatur. Der Katalysator H^+ beschleunigt also nur eine Reaktion, die auf genau die gleiche Weise an und für sich schon vor sich geht. Dabei wird der Katalysator nicht verbraucht; denn zum Schluss der Reaktion findet sich gerade so viel Säure im Reaktionsgemisch, wie zu Beginn. Auch bei der Inversion durch Invertin ist es nicht anders; das Invertin büsst durch seine Betätigung nichts an Wirksamkeit ein[1]). — Ein anderes Beispiel ist die Umwandlung von Knallgas in Wasser. Bei gewöhnlicher Temperatur verläuft die Reaktion unendlich langsam, bei 440° ist ihre Geschwindigkeit schon gut messbar, und sie wird dann noch stark gesteigert durch Zusatz von Metallen, besonders von Platin oder Palladium, die auch bei gewöhnlicher niederer Temperatur bekanntlich schon eine ziemlich rasche Vereinigung der Gase zu Wasser bewirken. Auch hier bleibt der Katalysator unverändert zurück.

Das chemische Gleichgewicht zwischen bestimmten Stoffen wird durch einen Katalysator nicht verschoben.

Aus diesen Tatsachen ist sofort eine höchst wichtige Konsequenz zu ziehen: Eine jede chemische Reaktion, welche freiwillig vor sich geht, ist, wie jeder freiwillige Vorgang überhaupt, mit einer Abnahme der freien Energie verbunden, d. h. der Vorgang vermag bei geeigneter Versuchsanordnung arbeitsfähige, frei verwandelbare Energie zur Verfügung zu stellen (siehe Kap. 13), und die Abgabe freier Energie erfolgt so lange, bis ein Gleichgewichtszustand erreicht ist. Dieser Zustand ist dadurch charakterisiert, dass jetzt jede Änderung desselben unfreiwillig ist, d. h. dass das Verlassen des Zustandes unbedingt eine Energiezufuhr erheischt. Wenn wir nun soeben konstatierten, dass ein Katalysator ein Stoff ist, welcher eine freiwillige Reaktion beschleunigt, ohne selbst dabei irgendwie verändert zu werden, dann kann auch unmöglich der Katalysator Energie dazu hergeben, die Gleichgewichtslage des chemischen Systems, die ohne ihn erreicht würde, dauernd zu verschieben. Denn wäre es möglich, so liesse sich mit Hilfe eines Fermentes ein Perpetuum mobile konstruieren. Man brauchte dann nur ein chemisches System ohne ein Ferment in die Ruhelage übergehen zu lassen, dann das Ferment zuzusetzen, welches das Gleichgewicht verschiebt, dann das unveränderte Ferment wieder zu entfernen, worauf freiwillig wieder die Ruhelage erreicht würde, wieder das Ferment wirken zu lassen, und so fort ins Unbegrenzte. Die Erfahrung hat aber gelehrt, dass ein Perpetuum mobile eine Unmöglichkeit ist.

Was der Katalysator ändert, kann danach nichts weiteres sein, als die Geschwindigkeit, mit welcher die Gleichgewichtslage erreicht wird.

---

[1]) Henri, Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 194 (1902).

Der Katalysator fungiert also sozusagen als das „Schmiermittel" einer Energie umformenden Maschinerie [Bredig[1])], oder — ein Vergleich, welcher mir wegen später zu erörternder Analogien näher liegt — als die Gleitfläche eines Schienenstranges, auf der die freie Energie gleich der Last eines Eisenbahnwagens zur Ruhelage absinkt. Mit dieser Anschauung stimmt durchaus überein, dass, wie auch immer die Überführung von Rohrzucker in Invertzucker oder die Verwandlung von Wasserstoff und Sauerstoff in Wasser vorgenommen wird, jedesmal der Endzustand bei gewöhnlicher Temperatur durch das praktisch völlige Verschwinden der Ausgangsstoffe charakterisiert ist.

Übersetzen wir diese Erkenntnis nun in die Sprache der Reaktionskinetik! Angenommen zwei Substanzen treten miteinander in Reaktion. Ihre aktiven Massen betragen c_1 und c_2, und die Reaktionsgeschwindigkeit sei $r_1 = k_1 c_1 c_2$ (S. 90), wobei k_1 die Geschwindigkeit für die Konzentrationen $c_1 = c_2 = 1$ bedeutet. Besteht nun die Wirkung eines Katalysators in nichts weiter als darin, dass er die Geschwindigkeit verändert, so wird sich dieser Einfluss in der Formulierung nur durch eine Änderung der Geschwindigkeitskonstante äussern; im übrigen drückt die Gleichung nach wie vor die Geltung des Guldberg-Waageschen Massenwirkungsgesetzes aus. Bei der Reaktion mögen nun aber zwei Reaktionsprodukte entstehen, deren Konzentrationen c_3 und c_4 dann fortwährend anwachsen, und die dadurch mehr und mehr die Tendenz gewinnen, sich mit der Geschwindigkeit $v_2 = k_2 c_3 c_4$ in die Ausgangsstoffe zurückzuverwandeln. Es wird dann also in jedem Moment die Reaktion mit einer Totalgeschwindigkeit $r_1 - v_2 = k_1 c_1 c_2 - k_2 c_3 c_4$ verlaufen. Schliesslich werden durch die stetige Abnahme von c_1 und c_2 und die stetige Zunahme von c_3 und c_4 die einander entgegengesetzten Geschwindigkeiten gleich gross; damit ist ein Gleichgewicht erreicht, das durch die Gleichung:

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{c_3 c_4}{c_1 c_2}$$

charakterisiert ist (siehe S. 90). Es fragt sich nun, wie ein Katalysator auf die Geschwindigkeit dieser Reaktion $v_1 - v_2$ einwirkt. Nach dem, was über die Wirkung eines Katalysators bisher ausgemacht wurde, ist anzunehmen, dass jedenfalls der Geschwindigkeitsfaktor k_1 sich vergrössern wird, dass also die Konzentrationen der reagierenden Stoffe rascher zugunsten derjenigen der Reaktionsprodukte sich verkleinern wer-

[1]) Ergebnisse der Physiologie 1902, I, 136.

den, als ohne das Ferment. Wenn das aber das einzige ist, dann muss die Folge sein, dass erstens einmal das Gleichgewicht, in welchem reagierende Stoffe und Reaktionsprodukte sich die Wage halten, eher erreicht wird, dass aber zweitens auch das Gleichgewicht im Vergleich mit dem, das ohne den Katalysator erreicht wird, mehr nach der Seite der Reaktionsprodukte verschoben ist; denn wenn k_1 wächst, und k_2 ungeändert bleibt, dann muss in der Ruhelage des Systems $c_3 c_4$ im Verhältnis zu $c_1 c_2$ jetzt grösser sein als vorher. Die Vergrösserung von k_1 kann aber nicht das einzige sein, was der Katalysator bewirkt, wenn er ein Stoff ist, der, ohne sich merklich an der Reaktion zu beteiligen, durch seine blosse Anwesenheit wirkt, bei der Reaktion also nicht verbraucht wird; denn dann ist er nicht dazu fähig, wie wir ja vorher feststellten, einen Gleichgewichtszustand zu verschieben. Daraus folgt, dass die Geschwindigkeitskonstante k_2 durch die Anwesenheit des Katalysators in genau demselben Verhältnis vergrössert werden muss, wie k_1; denn nur dann bleibt $\frac{k_1}{k_2} = K = \frac{c_3 c_4}{c_1 c_2}$.

Aus dieser Erkenntnis werden wir später eine für die Physiologie ungemein bedeutsame Konsequenz ziehen. Hier sei nur zunächst darauf hingewiesen, dass, wie es die Theorie verlangt, ein Katalysator das typische Gleichgewicht, wie es aus dem Verlauf einer deutlich reversiblen Reaktion resultiert, auch tatsächlich nicht verändert. Jod und Wasserstoff reagieren bei 300—400° miteinander und bilden Jodwasserstoff; aber die Reaktion schreitet nicht bis zum völligen Verschwinden der Ausgangsstoffe fort, sondern es stellt sich ein von der Temperatur bestimmtes Gleichgewicht ein, das auch erreicht wird, wenn man umgekehrt vom Jodwasserstoff ausgeht, der in Jod und Wasserstoff dissoziiert. Man kann nun die Reaktion durch Platinschwamm beschleunigen, das Gleichgewicht wird dann rascher erreicht, aber es wird keineswegs verrückt; mit und ohne Katalysator werden ungefähr 19 % des Jodwasserstoffs bei 350° zersetzt[1]).

Oder noch wichtiger für uns ist ein Beispiel für die Katalyse in einem flüssigen System: nach den Untersuchungen von Koelichen[2]) ist die Kondensation von Aceton zu Diacetonalkohol reversibel (siehe S. 89), es findet also auch umgekehrt die Verwandlung des Alkohols in Aceton freiwillig statt:

$$2\,CH_3 . CH . CH_3 \rightleftarrows CH_3 . CO . CH_2 . C(CH_3)_2 OH .$$

[1]) Siehe van't Hoff, Vorlesungen, Heft 1, 211.

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **33**, 129 (1900).

Die Reaktion wird durch Natronlauge, Baryumhydroxyd, Tetraäthylammoniumhydroxyd, Ammoniak, Piperidin, also durch Hydroxylionen beschleunigt. Mag man nun vom Alkohol oder vom Aceton ausgehen, diese in grösseren oder geringeren Konzentrationen nehmen (wenigstens innerhalb gewisser Grenzen kann man variieren), grosse oder kleine Mengen des Katalysators OH^- verwenden, das Verhältnis der Konzentrationen im Gleichgewichtszustand ist, wie die folgende Tabelle zeigt, stets das gleiche:

Zusammensetzung des Reaktionsgemisches	Titer der katalysierenden Lauge	K
40 g Aceton + Alkohol: 60 g $NaOH$-Lösung	0·109	0·0347
	0·0545	0·0352
	0·0272	0·0352
	0·0109	0·0352
	0·00545	0·0352
20 g Aceton + Alkohol: 80 g $N(C_2H_5)_4OH$-Lösung	0·076	0·0368
	0·038	0·0364
	0·0152	0·0368
	0·0076	0·0368

Falsche Gleichgewichte bei katalysierten Reaktionen.

Nun handelt es sich in diesen zwei Beispielen um die Betätigung zweier anorganischer Katalysatoren, des Platins und der Hydroxylionen. Gerade im Fall der organischen Katalysatoren, der Enzyme, gerät man aber häufig mit der Theorie, welche auf alle Fälle die Einstellung des Reaktionssystems in die gleiche Endlage als dauernde Ruhelage fordert, in auffallenden Widerspruch. Wenn man etwa ein Glukosid in wässeriger Lösung bei höherer Temperatur oder mit Säure spaltet, so verläuft der Prozess als irreversible Reaktion bis zum völligen Aufbrauch des Glukosids[1]). Ganz anders, wenn man ein Enzym wirken lässt! Nimmt man z. B. die Spaltung von Amygdalin oder von Salicin mit Emulsin vor, dann macht die Reaktion nach einiger Zeit Halt, noch bevor alles Glukosid verbraucht ist. Es stellt sich also ein Gleichgewichtszustand her, in dem reagierende Körper und Reaktionsprodukte nebeneinander beständig sind, vergleichbar etwa der reversiblen Reaktion zwischen Äthylalkohol und Essigsäure:

$$C_2H_5OH + CH_3COOH \rightleftarrows CH_3COO.C_2H_5 + HOH,$$

die nicht bis zum vollständigen Umsatz in Essigester und Wasser fort-

[1]) Noyes u. Hall, Zeitschr. f. physik. Chemie **18**, 240 (1895).

schreitet, sondern noch vor dem gänzlichen Verbrauch des Alkohols und der Säure stehen bleibt[1]).

Wir befinden uns also in offenbarem Widerspruch mit der Theorie; denn zwei Gleichgewichte kann es für dieselbe Reaktion nicht geben. Der Widerspruch löst sich aber sofort, sobald wir die Konsequenzen der beobachteten Erscheinung ziehen, das enzymatische Gleichgewicht als das Produkt einer echten reversiblen Reaktion auffassen und dementsprechend den Versuch machen, aus den Produkten der Amygdalin-Emulsin-Reaktion, aus Blausäure, Traubenzucker und Benzaldehyd unter Mitwirkung des Emulsins Amygdalin zurückzubilden, wie etwa Alkohol und Essigsäure sich aus Essigester und Wasser zurückbilden; denn der Versuch misslingt, die Reaktion bleibt ebenso irreversibel, wie wenn sie durch das anorganische Ferment H^+ geleitet wurde (Tammann).

Erklärung der falschen Gleichgewichte.

Wie ist dann aber die Diskrepanz zwischen Säure- und Enzymwirkung zu erklären? Einfach dadurch, dass, wenn die enzymatische Reaktion eine Zeitlang fortgeschritten ist, die entstandenen Reaktionsprodukte das Enzym ausser Funktion setzen oder ruinieren, die Wasserstoffionen aber unangegriffen lassen. Tatsächlich stellt sich also gar kein wirkliches Gleichgewicht, sondern ein scheinbares, „falsches Gleichgewicht" zwischen dem Amygdalin und zwischen Blausäure, Traubenzucker und Benzaldehyd her, in dem auch nach der Ausschaltung des Emulsins die Glukosidspaltung noch weitergeht, nur mit unendlich kleiner Geschwindigkeit, wie immer ohne Ferment, so dass das wahre Gleichgewicht erst nach unendlich langer Zeit erreicht wird. Dass so der Unterschied in der Wirkungsweise der beiden Fermente zu erklären ist, dafür gibt es eine ganze Anzahl von Anhaltspunkten [Tammann[2])].

Erstens: Hat der Umsatz Halt gemacht, dann genügt der Zusatz von frischem Emulsin, um die Reaktion noch etwas weiter zu treiben, das scheinbare Gleichgewicht also noch etwas mehr nach der wirklichen Ruhelage hinzuschieben. Zweitens: Es tut dieselben Dienste, wenn man das Reaktionsgemisch verdünnt, so dass die Konzentration der deletär wirkenden Zersetzungsprodukte vermindert wird. Drittens: Das Gleichgewicht, das sich zwischen dem Amygdalin und seinen Spaltungsprodukten unter dem Emulsineinfluss einstellt, ist durch ganz verschiedene Konzentrationsverhältnisse gekennzeichnet, je nachdem man grössere oder kleinere Amygdalinmengen in das Reaktionsgemisch einführt. Setzt man

---

[1]) Tammann, Zeitschr. f. physik. Chemie **3**, 25 (1889) u. **18**, 426 (1895). Zeitschr. f. physiol. Chemie **16**, 281 (1895).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **3**, 25 (1889) u. **18**, 426 (1895).

z. B. zu je 25 ccm Fermentlösung die folgenden, in der ersten Kolonne verzeichneten Amygdalinmengen, so differieren die relativen gespaltenen Mengen in den in der zweiten Kolonne angegebenen Verhältnissen:

Ausgangsmenge	Gespalten
0·51 g	0·11 g = 20%
1·02 „	0·15 „ = 15%
2·04 „	0·24 „ = 12%

Dies ganze Verhalten ist typisch für eine ganze Reihe von Prozessen, die von organischen Enzymen geleitet werden[1]). Z. B. die Salicinspaltung in Saligenin und Traubenzucker bleibt auch unvollendet stehen, weil die Spaltungsprodukte das Ferment unfähig zur Zersetzung machen; die Spaltung geht darum weiter, wenn man das Saligenin ausgeäthert, den Traubenzucker mit Phenylhydrazin als Osazon fortgeschafft hat. Oder ein anderes Beispiel: Die Oxydation des Salicylaldehyds zu Salicylsäure durch das Oxydationsferment der Leber macht frühzeitig Halt, weil die gebildete Säure das Ferment schädigt. Macht man die Lösung mit etwas Natriumcarbonat alkalisch, so geht die Oxydation weiter (Medwedew)[2]). In anderen Fällen freilich können die Spaltungsprodukte auch unschädlich für das Ferment sein, wie wohl bei der tryptischen Verdauung und sicher bei der Inversion durch Invertin[3]), oder sie können für das Ferment unschädlich werden, indem sie in unlöslicher Form ausfallen, wie das Fibringerinnsel und der Käsestoff, oder sie können endlich durch andere Fermente zeitig genug beseitigt werden, ehe sie bis zur toxischen Konzentration sich anzuhäufen vermögen; so muss man es sich vielleicht erklären, dass Mikroorganismen manche Reaktionen vollständig zu Ende führen können; denn schädliche Spaltungsprodukte können von ihnen eventuell verbraucht, das heisst unter der Einwirkung von gewissen Fermenten, etwa den Oxydasen, oxydiert oder auch sonstwie verändert werden. Umgekehrt können sich allerdings auch diese geformten Fermente manchmal ganz ähnlich wie ungeformte Enzyme verhalten; denn wenn man beobachtet, dass Hefe ihre Tätigkeit einstellt, wenn das Zersetzungsprodukt des Zuckers, der Alkohol, in der Gärungsflüssigkeit sich bis zu einer gewissen Konzentration angehäuft hat, dass die eigentlich irreversible Reaktion stehen bleibt und erst fortschreitet, wenn man den Alkohol ent-

[1]) Siehe darüber Duclaux, Mikrobiologie 2, 138.
[2]) Pflügers Arch. **74**, 193 (1899).
[3]) Henri, Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 194 (1901).

fernt oder die Lösung verdünnt, so erinnert das in jedem Punkt an das Verhältnis von Emulsin zu Amygdalin.

Falsche Gleichgewichte bei anorganischen Katalysatoren

Wichtig ist nun, dass all diese falschen Gleichgewichte durchaus nicht bloss bei den organischen Katalysatoren vorkommen; vielmehr gibt es genau so sensible anorganische Katalysatoren, bei deren Betätigung die gleichen Anomalien anzutreffen sind, welche uns zur genauen Untersuchung über etwaige prinzipielle Differenzen zwischen anorganischen Katalysatoren und Enzymen ursprünglich Anlass gegeben hatten. Denn nicht bei allen Reaktionen kommt der chemische Prozess, wenn er von einem anorganischen Katalysator geleitet wird, so wie bei der erwähnten Bildung von Jodwasserstoff in Gegenwart von Platin an derselben Stelle zum Stillstand, wie beim Ablauf ohne Ferment. Die Katalyse von Wasserstoffperoxyd durch kolloidales Silber z. B. bleibt manchmal stehen, ein scheinbarer Gleichgewichtszustand tritt ein, wahrscheinlich weil das Wasserstoffperoxyd das katalysierende suspendierte Silber auflöst (Bredig)[1]). Ja in manchen Fällen ist die Zersetzung des Katalysators selbst wieder ein regelmässiger, mathematisch formulierbarer Vorgang, so dass die abnorm grosse Verlangsamung und der unerwartete Stillstand einer Fermentreaktion, die zuerst mit den Gesetzen der Reaktionskinetik und der gewöhnlichen Wirkungsart der Katalysatoren in unlösbarem Widerspruch zu stehen scheinen, nun sogar im voraus berechenbar werden. Solchem gesetzmässigen Zerfall begegnet man aber nicht bloss unter den Versuchen mit anorganischen, sondern ebenso gut wieder bei den organischen Fermenten. Für beide sei je ein Paradigma gegeben!

Tammann[2]) fand für das Emulsin, dass zwischen 50 und 75° der Grund des Reaktionsstillstandes bei der Spaltung von Salicin nicht bloss in der Schädigung des Fermentes durch die Spaltungsprodukte gelegen ist, sondern dass das Emulsin ausserdem noch durch eine Zersetzung seine Aktionsfähigkeit verliert, und dass diese Zersetzung ganz nach dem Typus der monomolekularen Reaktion (S. 126) erfolgt. Das liess sich folgendermassen nachweisen: Misst man die Emulsinmenge in einem bestimmten Volumen einer Lösung durch die Menge der bei 25° anfänglich in einem Zeitabschnitt gebildeten Spaltungsprodukte des katalysierten Salicins und nennt diese Emulsinmenge 100, und misst man ein zweites Mal, nachdem die Emulsinlösung durch t Minuten auf eine gewisse Temperatur, die zwischen 50 und 75° gelegen ist, erhitzt

[1]) Anorganische Fermente. Leipzig 1901, 57.
[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **37** 257 (1901).

worden war, wieder die Fermentmenge durch die Menge der bei 25° in dem gleichen Zeitabschnitt gebildeten Spaltungsprodukte, so findet man statt 100 nur die kleinere Menge x. Führt man den Versuch mehrmals aus unter Variierung der Dauer der Erhitzung t, so ergibt sich, dass $\frac{1}{t} \log \frac{100}{100 - x}$ eine Konstante ist. Das heisst: die Emulsinmenge nimmt bei 50—75° ab mit einer Geschwindigkeit $-\frac{dx}{dt} = k(100 - x)$ (siehe S. 126).

Für das gesetzmässige Verschwinden eines anorganischen Katalysators liefert ein Versuch von Brode[1]) ein Beispiel: Die Zersetzung von Jodwasserstoff durch Wasserstoffperoxyd wird nach Schönbein erheblich durch Ferrosulfat beschleunigt, am besten in neutraler oder schwach saurer Lösung; grössere Acidität schädigt die Katalyse. Die Reaktion verläuft darum schneller, wenn man, anstatt die Reaktion in der üblichen Manier mit Schwefelsäure auszuführen, die schwächere Essigsäure verwendet. Die grössere Beschleunigung hält aber nur kurze Zeit an, die Reaktion verlangsamt sich wieder und verläuft schliesslich nicht rascher als ohne Eisenzusatz. Das kommt daher, dass sich allmählich der gelöste Katalysator in einen Niederschlag von basischem Ferriacetat umwandelt, was sich in stärker und stärker werdender Gelbfärbung und Trübung des Reaktionsgemisches äussert. Das streng Gesetzmässige in der Ausschaltung des Fermentes äussert sich in diesem Falle darin, dass bei häufiger Wiederholung des Experimentes unter den gleichen Bedingungen Zunahme und Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit stets in der gleichen zeitlichen Folge und Intensität zustande kommen.

So sehen wir denn die Hindernisse, die sich durch die abweichende Betätigungsweise mancher Enzyme und anorganischer Fermente soeben einer einheitlichen Betrachtung beider Gruppen von Katalysatoren entgegenzustellen schienen, durch Erklärung der Ausnahmen und durch Auffinden ähnlicher Ausnahmen in beiden Gruppen aus dem Weg geräumt. Bis jetzt sind wir also berechtigt, die Katalysatoren der anorganischen Natur und die von den Organismen produzierten Enzymen als prinzipiell gleich anzusehen.

Möglichkeit der Synthesen durch Fermente.

Ich komme nun auf den wichtigen, vorher (S. 370) gezogenen Schluss zurück, dass bei einem reversiblen Prozess durch einen Katalysator die Geschwindigkeitskonstante der rechtsläufigen Reaktion gerade so vergrössert wird, wie die der linksläufigen Reaktion. Das heisst:

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie 37, 257 (1901).

man hat allen Grund, zu erwarten, dass es Enzyme gibt, welche gerade so wirken, wie der anorganische Katalysator in der vorher erwähnten Reaktion $H_2 + J_2 \rightleftarrows 2\,HJ$, nämlich Enzyme, welche eine Reaktion ebenso gut im einen Sinn der Reaktionsgleichung beschleunigen wie im entgegengesetzten. Man war bis vor kurzem im allgemeinen nicht geneigt, den Fermenten diese doppelte Fähigkeit des Umsatzes zuzutrauen, die nichts anderes ist als die Fähigkeit, unter Umständen ebensogut einen Stoff aus seinen Spaltungsprodukten aufzubauen, wie ihn umgekehrt zu zersetzen. Man war vielmehr der Meinung, dass die Fermente nur „den Atomverband in den Molekülen zu lockern" vermögen, und stellte die Fermentreaktionen zu den synthetischen Vorgängen in den Organismen in Gegensatz, die durch ihr unlösbares Verbundensein mit dem lebenden Protoplasma selbst charakterisiert sein sollten. Zu dieser Meinung war man teils durch den Gang der physiologischen Forschung, teils durch die irrtümliche Verallgemeinerung eines häufig geltenden thermochemischen Satzes gelangt.

Was das erste Moment betrifft, so ist es eine Tatsache, dass die gewöhnlich zur Beobachtung gelangenden Fermentreaktionen in „Lockerungen des Atomverbandes" bestehen: es werden kompliziert zusammengesetzte Stoffe — und zu diesen gehören die begreiflicherweise vielfach untersuchten Nahrungsstoffe der Tiere — in einfachere Produkte abgebaut; man denke nur an die mannigfachen Fermenteinwirkungen, denen die Nahrungsstoffe im Verdauungstraktus unterliegen. Die Spaltung geschieht aber vielfach, um eine Verbindung für den Stoffwechsel der Zellen nutzbar zu machen, die ihn nur in einer vereinfachten Form aufzunehmen vermögen; der Spaltung folgt dann eine Regeneration aus den einfachen Bruchstücken in den Zellen oder Organen selbst, wo die Verfolgung des Vorganges unseren experimentellen Hilfsmitteln oft einigermassen entzogen ist. Man gelangt dann nur zu leicht dazu, den ganzen unanalysierten Komplex von Erscheinungen dort im Zellinneren als vital zu bezeichnen und in Gegensatz zu den allein erforschten extrazellulären Vorgängen zu stellen. Aber die neueren Entdeckungen der zahlreichen intrazellulären Fermente legen hier den Gedanken an die prinzipiell zu fordernde synthetisierende Wirkung der Fermente und deren Bedeutung für die Erklärung der meist dunklen Stoffwechselprozesse nahe. Es ist möglich, dass vielfach in den Zellen dieselbe Reaktion den Weg im inversen Sinne abläuft, den sie extrazellulär, durch ein ähnliches Ferment geleitet, schon durchlaufen hat.

Das zweite Moment, das die Meinung vom Unvermögen der Fer-

mente, Synthesen zu bewirken, aufkommen liess, ist das folgende: die Synthesen, die Kondensationen sind gewöhnlich Prozesse, die unter Verbrauch von Wärme vor sich gehen, also endotherme Reaktionen; und gleichzeitig vielfach unfreiwillige Prozesse, zu deren Zustandekommen es äusserer Energiezufuhr, sei es in Form von Licht, sei es als Wärme oder Elektrizität, bedarf (siehe Kap. 13). Da die Fermente aber keine Energiequellen sind — die Spuren, in denen sie häufig wirksam sind, und ihr Unbeteiligtbleiben bei dem Vorgang sprechen von vornherein dagegen —, und da die von ihnen geleiteten Reaktionen freiwillig, d. h. ohne eine Einwirkung von aussen, verlaufen, so können anscheinend bei synthetisierenden endothermen Prozessen Fermente nicht oder nicht allein beteiligt sein; die lebende Zelle, in der die Reaktionen zustande kommen, muss aktiv eingreifen. Diese Folgerung basiert auf der falschen Voraussetzung, dass alle endothermen Prozesse der Energiezufuhr von aussen bedürfen, dass nur exotherme Prozesse freiwillig ablaufen. Diese von Berthelot zum Prinzip erhobene Regel, das „principe du travail maximum", stimmt allerdings in den meisten Fällen; aber schliesslich spricht jede einzelne reversible Reaktion gegen seine Allgemeingültigkeit. Denn wenn das Gleichgewicht im einen Sinne der Reaktionsgleichung unter Wärmeabgabe angestrebt wird, so findet im anderen Sinn die Annäherung unter Wärmeverbrauch statt. Wenn bei 800 bis 1000° sich Wasser aus Wasserstoff und Sauerstoff bildet, so wird Wärme frei; wenn bei derselben Temperatur Wasser in seine Gaskomponenten zerfällt, so wird Wärme gebunden. Es gibt demnach freiwillig verlaufende, endotherme Reaktionen, bei denen also eventuell die Bedingungen für fermentative Beschleunigung erfüllt sind. Aber, wie gesagt, sie sind nicht häufig. Man kann fragen, warum das so ist, warum die meisten Reaktionsarten exotherme Vorgänge sind, rein exotherme, also Vorgänge ohne merkliche endotherme Seite, irreversible exotherme Reaktionen. Wenn sich die Frage auch nicht vollständig beantworten lässt, so ist die Antwort doch wenigstens zum Teil in den Beziehungen zwischen dem chemischen Gleichgewicht und der Temperatur enthalten, deren Erörterung für uns aus mehreren Gründen von Interesse ist.

Endotherme Reaktionen und das principe du travail maximum.

Das Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht.

Diese Beziehung hat van't Hoff[1]) durch die Formel ausgedrückt:

$$\frac{d\ln k}{dT} = -\frac{q}{RT^2}.$$

[1]) Siehe van't Hoff, Vorlesungen. Heft 1, 136. Nernst, Theoret. Chemie 2. Aufl., 590.

Darin bedeutet $\frac{d\ln k}{dT}$ die Änderung der Gleichgewichtskonstanten mit der absoluten Temperatur T, q die Wärme, die beim Ablauf der Reaktion im Sinn der Reaktionsgleichung entwickelt wird, R die Gaskonstante. Durch Integration lässt sich die Gleichung umformen in:

$$\ln k = \frac{q}{RT} + C;$$

darin ist C eine Konstante.

Aus diesen Formeln ist abzulesen, wie eine Temperaturänderung ein chemisches Gleichgewicht verschieben muss. Ist $q = 0$, dann ist auch $\frac{d\ln k}{dT} = 0$, die Gleichgewichtskonstante also unabhängig von der Temperatur. Dieser Fall ist annähernd bei der Reaktion:

$$C_2H_5OH + CH_3COOH \rightleftarrows CH_3 . COO . C_2H_5 + H_2O$$

gegeben; das Gleichgewicht zwischen reagierenden Bestandteilen und Reaktionsprodukten wird tatsächlich durch Temperaturvariierung kaum verschoben. — Ist q positiv, die Reaktion also exotherm, dann muss, nach der zweiten Gleichung, Temperatursteigerung den Faktor k, d. h. das Verhältnis der entstehenden zu den verschwindenden Stoffen (S. 370), verkleinern, also das System nach der Seite der verschwindenden Stoffe, der reagierenden Ausgangsstoffe, also im Sinne der endothermen Reaktion verschieben. Umgekehrt, wenn q negativ ist, dann bedeutet Temperatursteigerung Vergrösserung von k, also weitere Verschiebung des Gleichgewichtes im Sinne des endothermen Vorganges. Kurz lässt sich das Beides ausdrücken durch den Satz: „Steigende Temperatur begünstigt das unter Wärmeabsorption gebildete System“ (van't Hoffs Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht). Zwei Beispiele mögen den Satz erläutern: Die Dissoziation der Gase verläuft unter Wärmeabsorption, Temperaturerhöhung begünstigt den endothermen Vorgang. Also muss die Dissoziation zunehmen, was ja auch tatsächlich der Fall ist. Man erinnere sich der Dissoziation von Salmiak, von carbaminsaurem Ammonium u. a. Es gibt aber unter den Elektrolyten manche mit positiver Dissoziationswärme (siehe S. 101), z. B. Fluorwasserstoff, Phosphorsäure und unterphosphorige Säure; bei ihnen muss also mit der Erwärmung ihrer Lösung die Dissoziation zurückgehen. Tatsächlich äussert sich das sehr eigentümlich in der Leitfähigkeit. Gewöhnlich nimmt diese bei Elektrolytlösungen mit der Temperatur zu, sowohl weil die Dissoziation zunimmt, als auch weil die Ionenbeweglichkeit wächst. Hier in den Ausnahmefällen aber überwiegt,

wenigstens bei gewissen Temperaturen, der Einfluss des Rückganges der Ionenkonzentration den der Beweglichkeitssteigerung, und die Leitfähigkeit nimmt dann mit steigender Temperatur ab (Arrhenius).

Die Frage, die uns eben beschäftigte, warum die exothermen irreversiblen Reaktionen so überwiegend vorkommen, lässt sich nun mit der van't Hoffschen Formel einigermassen beantworten. Unsere gewöhnliche Temperatur, etwa 290° der absoluten Skala, ist verhältnismässig niedrig, und daher sind die Gleichgewichte grösstenteils deutlich nach der exothermen Seite hin verschoben; beim absoluten Nullpunkt müssten sogar alle Reaktionen samt und sonders vollständig und exotherm ablaufen[1]). Umgekehrt, bei sehr hohen Temperaturen, sehen wir, dass die gewöhnlich so seltenen endothermen Vorgänge mehr in den Vordergrund treten, wie die Bildung von Cyan aus Kohlenstoff und Stickstoff, von Acetylen aus Kohlenstoff und Wasserstoff, die Zersetzung von Wasser in Wasserstoff und Sauerstoff beweisen. Was für Gründe aber schliesslich dafür massgebend sind, dass manche Reaktionen freiwillig bei niederer Temperatur sowohl exotherm als auch endotherm verlaufen, d. h. in entgegengesetzter Richtung, also reversibel sind, das lässt sich nicht sagen.

Nach solchen reversiblen Reaktionen aber unter denjenigen zu suchen, bei denen die Enzyme der Organismen sich betätigen, das ist natürlich für die Erkenntnis der Fermentbedeutung für den ganzen Stoffwechsel, für das Verständnis der synthetischen Vorgänge in den lebenden Wesen von der allergrössten Bedeutung. Man darf darum nicht, wie meist bisher, bloss von den komplizierten Stoffen ausgehen und den Modus ihres Abbaues unter dem Fermenteinfluss untersuchen, sondern man muss umgekehrt die Fermente auch auf das Gemisch der isolierten Spaltungsprodukte einwirken lassen und zusehen, ob nicht eine Regeneration des Ausgangsmaterials eintritt. Von vornherein ansehen kann man einer Reaktion die Reversibilität nicht. Auf Grund dessen, was wir eben über Wärmetönungs- und Temperatureinfluss auf das Gleichgewicht kennen gelernt haben, lassen sich höchstens einige Wegweiser für etwaige Versuche bezeichnen, um Fermentsynthesen aufzufinden:

Günstigste Bedingungen für fermentative Synthesen.

Erstens: Die Regeneration ist meist ein endothermer Prozess, Erhöhung der Temperatur des Reaktionsgemisches wird also vorteilhaft sein, manchmal vielleicht sogar ausschlaggebend für das Gelingen des Versuches. Gibt es doch Reaktionen, die durch verhältnismässig gering-

[1]) van't Hoff, Vorlesungen, Heft 1, 160.

fügige Variationen im Gebiet der physiologischen Temperaturen einmal endotherm und das andere Mal exotherm ablaufen. Schüttelt man z. B. bei etwa 32° ungelöstes Thalliumchlorür mit einer Lösung von Kaliumrhodanid, so entsteht eine Lösung, in der gleich viel Cl^- und CNS^- enthalten ist; im Bodenkörper befinden sich $TlCl$ und $TlCNS$. Oberhalb 32° verschwindet Cl^- und geht CNS^- in Lösung unter Wärmebindung, unterhalb 32° geht der umgekehrte Prozess unter Wärmeentwicklung vor sich [Knüpffer und Bredig[1])] (siehe auch Kap 13).

Zweitens: Wichtig für das Gelingen der fermentativen Synthese scheint mir ferner zu sein, dass die positive Wärmetönung q recht klein ist; denn dann wird, wie aus der Gleichung $\ln k = -\frac{q}{RT} + C$ unmittelbar hervorgeht, auch k einen kleinen Wert haben, das Gleichgewicht also nach der endothermen Seite verschoben sein. Betrachten wir unter diesem Gesichtspunkt die Wärmetönungen einiger fermentativer exothermer Reaktionen[2]), so führen die Werte zu Schlüssen, welche mit den bekannten Tatsachen recht gut übereinstimmen.

Reaktion	q
Maltose → Dextrose + Dextrose	3·3
Rohrzucker → Dextrose + Lävulose	3·1
Äthylbutyrat → Äthylalkohol + Buttersäure	1·2
Laktose → Dextrose + Galaktose	7·8
Salicin → Salicylalkohol + Dextrose	3·9
Hippursäure → Glykokoll + Benzoesäure	5·1
Dipeptid → 2 Aminosäuren	4·5
Dextrose → Milchsäure	14·7
Äthylalkohol → Essigsäure	116·3
Salicylaldehyd → Salicylsäure	72·6

Die Reaktionen der Tabelle bilden nämlich zwei Gruppen; die erste Gruppe enthält hydrolytische Spaltungen, sie verlaufen mit geringfügiger Wärmetönung; die zweite Gruppe enthält Spaltungen anderer Art und Oxydationen, die Reaktionswärme ist grösser, zum Teil beträchtlich. Halten wir damit den soeben von mir aus der van't Hoffschen Gleichung gezogenen Schluss zusammen, so können wir folgern, dass die Reaktionen der ersten Gruppe im Verhältnis zu denen der zweiten relativ leicht invers verlaufen müssen. Und in der Tat sehen wir ja im Orga-

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **26**, 255 (1898).

[2]) Nach Herzog, Zeitschr. f. physiol. Chemie **37**, 383 (1903). — Chemisches Geschehen im Organismus; Habilitationsschrift 1905.

nismus häufig gerade die hydrolytischen Spaltungen rückgängig werden; den fermentativen Hydrolysen der Eiweisskörper, der Kohlenhydrate, der Fette im Intestinaltrakt folgen die Resynthesen mit Wasserabgabe innerhalb der Zellen. Was aber hier weit wichtiger ist: es ist in den letzten Jahren wirklich geglückt, zu zeigen, dass, entsprechend den Forderungen der Theorie der Katalysatoren, wie im Organismus, so auch im Reagensglase unter der Einwirkung von Enzymen Resynthesen als Kehrseiten von Hydrolysen in einigen Fällen sich vollziehen.

Beispiele für fermentative Synthesen; Kohlenhydratsynthesen.

Es ist das grosse Verdienst von Croft Hill[1]), zum ersten Male systematisch nach einer enzymatischen Reversion geforscht zu haben. Er liess Hefemaltase, welche Maltose in Traubenzucker zu spalten vermag, auf 40%ige Lösungen von Traubenzucker mehrere Monate lang bei 30° einwirken und stellte fest, dass im Lauf der Zeit die Drehung der Polarisationsebene und das Reduktionsvermögen der Lösung Änderungen erfahren, welche auf die Bildung von Maltose bezogen werden können. Nun hat eine genauere Nachprüfung freilich gezeigt, dass ziemlich bestimmt gar keine Maltose gebildet wird; aber darüber kann gar kein Zweifel mehr bestehen, dass wenigstens ein Disaccharid entsteht. Es ist also sicher, dass, unabhängig von der Anwesenheit einer lebenden Zelle, durch ein isoliertes Enzym der Aufbau eines komplizierten Zuckers aus einem einfacheren bewirkt werden kann. Emmerling[2]) machte zuerst darauf aufmerksam, dass der aus dem Traubenzucker entstehende Zucker nicht Maltose, sondern sonderbarerweise Isomaltose ist, eine Biose, welche die Maltase gar nicht zu spalten vermag; Armstrong[3]) wies dann in neuester Zeit nach, dass die bei den Enzymreversionen obwaltenden Verhältnisse recht kompliziert liegen können. Er zeigte nämlich, dass Maltase Maltose in Glukose spalten und Glukose in Isomaltose verwandeln kann, dass Emulsin umgekehrt nur Isomaltose in Glukose spalten, dafür aber Glukose zu Maltose kondensieren kann, und dass endlich Wasserstoffionen sowohl Maltose wie Isomaltose in Glukose spalten und andererseits Glukose in ein Gemisch von Maltose und Isomaltose zurückverwandeln können[4]). Eine befriedigende Erklärung ist vorderhand noch nicht

---

[1]) Journ. of the Chem. Soc. **73**, 634 (1898).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 600 u. 2206 (1901). Siehe auch: Hill, ebenda S. 1380.

[3]) Proceed. of the Roy. Soc. Ser. B **76**, 592 (1905). Auch Proceed. of the Chem. Soc. **19**, 209 (1904).

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **23**, 3687 (1890) u. **28**, 3024 (1895).

möglich, und es ist einzuräumen, dass eine reine Enzymreversion, die die Theorie bestätigt, in diesen Fällen nicht vorliegt.

Eine ganz ähnliche Enzymsynthese beobachteten auch E. Fischer und Armstrong[1]). Sie fanden, das eine aus dem Kefirpilz zu isolierende Laktase aus Glukose und Galaktose Isolaktose aufbaut. Also auch hier wird wieder ein Isomeres gebildet, das das synthetisierende Ferment selbst nicht zu spalten vermag.

Weiter berichtete Cremer[2]), dass im Buchnerschen Hefepresssaft das anfangs vorhandene Glykogen allmählich verschwindet, und an seiner Stelle Traubenzucker auftritt, dass man aber jederzeit Glykogen wieder erscheinen lassen kann, wenn man Traubenzucker- oder Fruchtzuckerlösung zu dem Saft gibt. Ob hier ein einzelnes Enzym wirkt oder deren mehrere, ist bis heute nicht entschieden, ebensowenig wie bei der Claude Bernardschen Glykogenese in der Leber, die gewiss auch in dieses Kapitel gehört. Ferner beschreibt Overton[3]), dass, wenn man eine Pflanzenzelle, in der stärkehaltige Chromatophoren sich befinden, plasmolysiert, man manchmal eine Neubildung von Stärke beobachten kann; offenbar führt hier die Konzentrierung irgend welcher Stärkespaltungsprodukte durch die Plasmolyse den synthetischen Vorgang herbei, welcher durch Fermente geleitet werden mag. Aber auch in diesen Erfahrungen ist der Beweis für eine echte Fermentreversibilität, deren Nachweis natürlich in jedem einzelnen Fall von dem gleichen erheblichen Interesse ist, noch nicht enthalten.

Fermentative Glukosidsynthese.

Gehen wir von der Gruppe der Kohlenhydrate zu der der Glukoside über, so ist da wenigstens ein Fall von Enzymsynthese bekannt, welcher mit der Theorie der Fermentsynthesen wirklich übereinstimmt. Emmerling[4]) nahm die alten Versuche von Tammann wieder auf und versuchte den Aufbau des Amygdalins aus seinen Spaltprodukten Blausäure, Benzaldehyd und Traubenzucker mit Hilfe des Emulsins (S. 372), aber ebenso vergeblich, wie dieser. Dagegen glückte die Regeneration aus den Produkten einer minder tiefen Spaltung. Die Maltase spaltet nämlich aus dem Amygdalin bloss ein Molekül Traubenzucker ab, und als Rest bleibt Mandelsäurenitrilglukosid; aus diesem und dem Traubenzucker kann die Maltase das Amygdalin auch wieder aufbauen[5]).

---

[1]) Ebenda **35**, 3144 (1902).

[2]) Ber. d. d. chem. Ges. **32**, 2062 (1899).

[3]) Vierteljahrsschr. d. naturforsch. Ges. in Zürich **44**, 132 (1899).

[4]) Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 3810 (1901).

[5]) Siehe auch: Acree u. Hinkins [Amer. Chem. Journ. **28**, 370 (1902)] über Reversion von Triacetylglukose mit Hilfe von Pankreatin.

Fermentative Fettsynthese.

Eine weitere Gruppe der Nahrungsstoffe, die im Verdauungstrakt hydrolytisch gespalten werden, und von denen man ebenso, wie von den Kohlenhydraten, speziell von dem in der Nahrung aufgenommenen Glykogen, annehmen muss, dass irgendwie auf bisher dunklem Wege eine Regeneration in den Geweben zustande kommt, ist die Gruppe der Fette. Gespalten werden sie sicher durch Enzyme, die als Lipasen bezeichnet werden; es scheint aber, als ob sie durch diese auch wieder aufgebaut werden.

Durch die Untersuchungen von Kastle und Loevenhart[1]) wurde nämlich zum ersten Male gezeigt, dass Pankreaslipase aus Fettsäure und Alkohol einen Ester zu bilden vermag. Sie verwendeten den Buttersäureäthylester, welcher von Wasser bei 40° innerhalb der Versuchsdauer weder merklich gespalten, noch merklich aus seinen Komponenten aufgebaut wird. In ihrem Hauptversuch wurden 1000 ccm eines Pankreasauszugs mit 1900 ccm $^1/_{10}$-norm. Buttersäure und 100 ccm 95%igen Alkohols unter Zusatz von Thymol vermengt und die Mischung 40 Stunden bei 23—27° stehen gelassen, zugleich das gleiche Quantum in einer zweiten Flasche angesetzt, das sich von dem ersten nur dadurch unterschied, dass der Pankreasauszug vor dem Versuch gekocht worden war. Nach Ablauf der Versuchszeit wurden aus beiden Flaschen etwa 25 ccm abdestilliert, die fast allen etwa gebildeten Ester enthalten mussten. Das erste Destillat roch stark nach dem Buttersäureester, das zweite nach Buttersäure und Alkohol; ein nochmaliges Destillieren des ersten Destillats gab eine Flüssigkeit, die, in Wasser gegossen, eine Trübung durch unlösliche Estertropfen verursachte, die bei der Verseifung mit Natronlauge buttersaures Natrium und beim Versetzen mit Lipase Buttersäure gaben, während das zweite Destillat des Kontrollversuchs sich in Wasser klar löste und durch Lipase nicht weiter verändert wurde. Also auch hier eine Reversibilität durch ein Enzym begünstigt!

In analoger Weise wies dann Hanriot[2]) nach, dass Serumlipase aus Buttersäure und Glycerin Monobutyrin bildet; Pottevin[3]) fand, dass Ölsäure und Pankreasferment in Glycerin Monooleïn bilden, und derselbe Autor gibt schliesslich an[4]), dass, wenn man Monooleïn in Ölsäure löst und Pankreas zusetzt, auch Trioleïn fermentativ entstehen soll.

Es bleibt von den wichtigen Nahrungstoffen noch die Gruppe der

---

[1]) Americ. chem. Journ. **24**, 491 (1900).

[2]) Compt. rend. de l'Acad. **132**, 212 (1901). Auch Loevenhart: Americ. Journ. of physiol. **6**, 331 (1902).

[3]) Compt. rend. de l'Acad. **137**, 1152 (1903).

[4]) Ebenda **138**, 378 (1904).

Fermentative Eiweisssynthese.

Eiweisskörper, die interessanteste und wichtigste von allen, übrig. Auch ihr kompliziertes Molekül wird im Körper durch die Enzyme der Verdauungsdrüsen hydrolysiert[1]), und aus den einfachen Spaltprodukten regeneriert unzweifelhaft der Organismus neue Eiweissstoffe[2]). Aber weder ist über die Mittel, noch über den Ort dieser Regeneration heute etwas Abschliessendes zu sagen. Hofmeister[3]) verlegte bekanntlich auf Grund seiner Untersuchungen über die Eiweissaufnahme die Rückverwandlung der zur Ernährung ausreichenden und zum Eiweissansatz tauglichen Albumosen in Eiweiss in die Magendarmwand, weil die Albumosen aus dem überlebenden Magen, der auf der Höhe der Verdauung aus dem getöteten Tier herausgenommen wird, verschwinden. Man könnte natürlich meinen, dass das Verschwinden auf einem weiteren Abbau in einfachere Bestandteile beruht; aber Hofmeisters Schüler Glaessner[4]) überzeugte sich, dass eine Zunahme an nicht fällbarem, stickstoffhaltigem Material in der Magenwand nicht nachzuweisen ist, so dass „jede andere Deutung des Verschwindens, als die, dass sie einem regenerativen Vorgang entspricht, den Eindruck des Gezwungenen macht". Es mag also in der Tat in der Magenwand Eiweiss aus Albumosen sich bilden; nur ist damit dann noch nicht bewiesen, dass diese Umwandlung von einem einzelnen Enzym besorgt wird. Für die wichtigere Resorptionsstätte, den Darm, kennt man aber vorläufig keine Fakten, die für eine dort statthabende Resynthese sprächen. Man wird dabei natürlich zunächst an eine enzymatische Rückbildung einfacher Peptide aus den Aminosäuren zu denken und darauf Studien zu lenken haben, nachdem nunmehr vor kurzem die ersten Erfahrungen über den inversen Vorgang der fermentativen Peptidspaltung durch E. Fischer und Abderhalden[5]) gesammelt sind. Das einzige Moment, das bisher für eine enzymatische Rückbildung von Eiweiss aus seinen Spaltprodukten angeführt werden konnte, die von A. Danilewski beschriebenen Niederschlags- und Gallertenbildungen in konzentrierten Albumoselösungen beim Zusatz von Labferment[6]), die Bildung des sogenannten

[1]) Kutscher u. Seemann, Zeitschr. f. physiol. Chemie **34**, 528 (1901); **35**, 432 (1902). E. Zunz, Hofmeisters Beitr. **3**, 341 (1903).

[2]) Loewi, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **48**, 303 (1902). Abderhalden u. Rona, Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**, 528 (1904) u. **44**, 108 (1905). Henriques u. Hansen, ebenda **43**, 417 (1905).

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **6**, 69 u. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **19**, 8 (1885).

[4]) Hofmeisters Beitr. **1**, 328 (1902).

[5]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **46**, 52 (1905).

[6]) Siehe: Sawjaloff, Pflügers Arch. **85**, 171 (1901); Lawrow u. Salaskin

„Plasteïns", ist jedenfalls recht prekär, da die Schwerlöslichkeit des entstehenden Körpers durchaus nicht die grössere Komplexität seines Moleküls gegenüber dem der Albumosen beweisen kann, und da das Verhältnis seines Kohlenstoff- zum Stickstoffgehalt von dem gewöhnlichen der echten Eiweisskörper deutlich differiert. Die fermentative Eiweissbildung ist also noch eine offene Frage[1]).

Überblicken wir das bis heute vorliegende Material an Enzymsynthesen, so stellt es trotz aller Lückenhaftigkeit eine unschätzbare Errungenschaft dar, welche einzig und allein der zielbewussten Übertragung der Reaktionskinetik und Thermodynamik chemischer Reaktionen auf die Verhältnisse bei den Organismen zu danken ist, unschätzbar deshalb, weil an das alte Dogma von dem innigen Konnex zwischen den organischen Synthesen und dem intakten Lebensprozess wirksam Bresche gelegt ist, weil wir die Mittel, mit denen die Organismen ihre Synthesen vollziehen, nunmehr, wenigstens zum Teil, für weitere Studien in Händen haben, und weil uns jetzt die organischen Synthesen weniger rätselhaft erscheinen, als sie bis vor kurzem erscheinen mussten, wo doch „alle künstlichen Synthesen nur zustande gebracht werden durch Anwendung von Kräften und Agenzien, die im Lebensprozess niemals eine Rolle spielen können: hoher Druck, hohe Temperatur, starke galvanische Ströme, konzentrierte Mineralsäuren, freies Chlor usw. — alles Faktoren, welche das Leben jeder Zelle augenblicklich vernichten[2]).

Freilich muss man im Auge behalten, dass keinesfalls alle Synthesen nichts weiter erfordern, als ein passendes Ferment und passende Konzentrationen. Ein Enzym kann, wie wir sahen, immer nur Vorgänge beschleunigen, die an und für sich freiwillig, unter Abgabe freier Energie, verlaufen (S. 368); viele Synthesen sind aber durchaus unfreiwillige Vorgänge, die nur durch Zufuhr äusserer Energie möglich sind, d. h. in der Aufhebung eines Gleichgewichts oder in der weiteren Entfernung eines Systems vom Gleichgewicht bestehen. Wasser ist bei niederer Temperatur der Gleichgewichtszustand des Knallgases; es bedarf der Zufuhr äusserer, z. B. elektrischer Energie, um das Ungleichgewicht Wasserstoff plus Sauerstoff herzustellen. Kohlensäure und Wasser ist der Gleichgewichtszustand des Systems Zucker plus Sauerstoff; es bedarf der Zufuhr äusserer Energie, wie der Lichtenergie, um die Zuckersynthese zu bewerkstelligen. Den Pflanzen stehen Mittel für die

Zeitschr. f. physiol. Chemie **36**, 277 (1902); Nürnberg, Hofmeisters Beitr. **4**, 543 (1903); Payer, Hofmeisters Beitr. **4**, 554 (1903) u. a.

[1]) Siehe hierzu auch: Zaleski, Ber. d. d. botan. Gesellsch. **23**, 126 (1905).

[2]) Bunge, Physiolog. u. patholog. Chemie, 4. Aufl. 1898, 307.

reichliche Ausnutzung solcher äusseren Energie in Gestalt ihres Chlorophyllapparates zum Aufbau von Grund auf zur Verfügung; die Tiere müssen sich im allgemeinen mit schwach endothermen Synthesen aus komplizierteren Baustoffen begnügen, die freilich mannigfaltig genug sind, um die biologisch notwendige Arteigenheit der mit Hilfe spezifisch wirkender Fermente zu schaffenden Leibessubstanz zu ermöglichen. Wie weit hier, bei den Tieren, unfreiwillige synthetische Prozesse in Frage kommen, ist kaum bestimmt zu sagen; jedenfalls soll aber von energetischen Mitteln, die für solche Prozesse herangezogen werden könnten, später noch (Kap. 13) die Rede sein. —

Erklärungen der Fermentwirkung.

Wir haben nun bisher noch ganz die Frage offen gelassen, wie eigentlich die Katalysatoren dazu kommen, die Geschwindigkeit von Reaktionen zu verändern, und könnten dazu neigen, in der Zurückführung mancher bisher rätselhafter organischer Vorgänge, wie etwa der Synthesen, auf die Wirkung von Enzymen, d. h. von chemisch noch kaum definierten und noch niemals rein dargestellten Stoffen, nicht gerade einen besonderen Gewinn für die Physiologie zu erblicken, solange die Wirkungsweise nicht ganz durchsichtig ist. Wir werden auch in der Tat im folgenden auf bedeutende Schwierigkeiten für eine allseitige Erklärung der Fermentwirkungen stossen; mir scheint aber für die positive Bewertung aller bisherigen Erfahrungen an den Fermenten von vornherein entscheidend, dass die Schwierigkeiten für die Erklärung bei den anorganischen Katalysatoren im Prinzip keine geringeren sind als bei den organischen: für die Physiologie ist es aber die nächste Aufgabe, die organischen Vorgänge auf anorganische zurückzuführen!

Um zu einer Vorstellung von der Art der Wirkung der Katalysatoren zu gelangen, ist es notwendig, den Verlauf einer katalysierten Reaktion eingehender zu untersuchen, als es bis hierher geschah. Es werden uns dabei hauptsächlich drei Formen von Katalysen beschäftigen: 1. Katalysen in homogenen Systemen, 2. Katalysen in heterogenen Systemen, 3. Katalysen in kolloidalen Systemen; die letzteren sind in mancher Hinsicht ein Mittelding zwischen den ersten zwei.

Katalysen in homogenen Systemen.

1. Katalysen in homogenen Systemen. — Prototype dieser Katalysen sind bereits mehrfach erwähnt worden; zu ihnen gehört z. B. die Rohrzucker- und die Esterkatalyse durch H^+, sowie die Überführung von Diacetonalkohol in Aceton durch OH^- (S. 134 und 370). Der Verlauf der katalysierten Reaktion lässt sich mit dem Massenwirkungsgesetz ausdrücken, in jedem Moment ist die Geschwindigkeit der aktiven Masse der unter dem Katalysatoreinfluss reagierenden Substanz

proportional. Als Beispiel gebe ich etwa einen Versuch von Bredig und Walton[1]), in dem H_2O_2 durch den Katalysator J^- gespalten wird. Die Geschwindigkeit ist:

$$-\frac{dx}{dt} = k(a-x),$$

daraus folgt:

$$k = \frac{1}{t}\ln\frac{a}{a-x} = \frac{1}{0{\cdot}4343\,t}\log\frac{a}{a-x} \text{ (S. 126).}$$

t	x	$a-x$	$0{\cdot}4343\,k$
4	7·10	53·35	0·0136
8	13·32	47·13	0·0135
13	20·10	40·35	0·0135
19	26·89	33·56	0·0135
26	33·39	27·06	0·0134
35	39·91	20·54	0·0134
47	46·12	14·33	0·0133

Die Konstanz von k beweist, dass der Ansatz richtig war. Die Katalysatorkonzentration betrug in dem zitierten Versuch 0·02317 Mol KJ.

Die Anfangskonzentration spielt, wie natürlich schon aus den angegebenen Gleichungen folgt, für den Reaktionstypus keine Rolle; sie betrug in dem tabellierten Versuch 60·45; auch bei anderer Anfangskonzentration gelangt man zu derselben Konstante $k = 0{\cdot}0135$. Variiert man ausserdem noch die Katalysatorkonzentration, so stellt sich, ähnlich wie das früher (S. 128) für die H^+-Katalyse des Rohrzuckers gesagt wurde, heraus, dass die Geschwindigkeit der Katalysatorkonzentration proportional ist, wie es für die hier behandelte Reaktion die folgende Tabelle zeigt, in der die angewendeten KJ-Konzentrationen c_{KJ} und die zugehörigen Geschwindigkeitskonstanten k angegeben sind:

c_{KJ}	k	$\frac{k}{c_{KJ}}$
0·00698	0·00945	1·35
0·01032	0·01393	1·35
0·02065	0·02766	1·34
0·02317	0·03088	1·33
0·03082	0·04087	1·33
0·03684	0·04761	1·29

Die Gleichung für die Geschwindigkeit der katalysierten Reaktion

[1]) Zeitschr. f. Elektrochemie **9**, 114 (1903). Auch Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 185 (1904).

kann also, wenn wir mit c_k die Konzentration des Katalysators bezeichnen, folgendermassen geschrieben werden:

$$-\frac{dx}{dt} = k_1 c_k (a - x);$$

während der Reaktion ändert sich nun nur $a - x$, die Konzentration des H_2O_2, während c_k konstant bleibt, es ist also $k_1 c_k = k$; die eben geschriebene Gleichung geht also in die frühere:

$$-\frac{dx}{dt} = k(a - x)$$

Katalyse durch Zwischenreaktion (Übertragungskatalyse).

über. In der Formel ist also implizite enthalten, dass auch der Katalysator sich mit seiner aktiven Masse an der Reaktion beteiligt, und allem früheren entsprechend liegt daher nichts näher, als dass auch wirklich der Katalysator mitreagiert. Damit ist die älteste Theorie der Katalyse ausgesprochen. Sie besagt, dass der Katalysator nur scheinbar an dem Reaktionsablauf unbeteiligt bleibt, dass er in Wirklichkeit aber mit dem Substrat reagiert und ein „Zwischenprodukt" bildet, aus dem er dann durch Zerfall dieses Zwischenproduktes wieder regeneriert wird. Clément und Désormes erklärten in dieser Weise zuerst den Bleikammerprozess, bei welchem der Sauerstoff der Luft durch das Stickoxyd auf die schweflige Säure „übertragen" werden soll, indem sich intermediär höhere Oxydationsstufen des Stickstoffs bilden. In ähnlicher Weise nimmt man eine stufenweise Bildung des Äthyläthers aus Äthylalkohol mit Schwefelsäure über die Zwischenstufe der Äthylschwefelsäure an, indem man dem Prozess die zwei Reaktionen zugrunde legt:

1. $C_2H_5 . OH + H_2SO_4 = C_2H_5 . HSO_4 + HOH,$
2. $C_2H_5HSO_4 + C_2H_5 . OH = C_2H_5 . O . C_2H_5 + H_2SO_4.$

Nach Ostwald bezeichnet man diese Form der Katalyse als „Übertragungskatalyse".

Es ist nun eines der vielen grossen Verdienste Ostwalds um die Lehre von der Katalyse, nachdrücklich darauf hingewiesen zu haben, dass die Erklärung der Katalyse durch Zwischenreaktion zunächst vollständig in der Luft steht, selbst wenn Körper, wie die Äthylschwefelsäure oder die höheren Stickstoffoxyde, nachgewiesen sind. Denn das Zwischenprodukt kann ebenso gut Nebenprodukt sein. „Durch die Annahme irgend welcher Zwischenreaktionen wird eine katalytische Beschleunigung durchaus nicht erklärt, wenn nicht bewiesen wird, dass diese Zwischenreaktionen unter den vorhandenen Bedingungen tatsächlich schneller verlaufen, als die direkte

Reaktion“[1]). Es ist also unbedingt zu fordern, dass die Geschwindigkeit der unkatalysierten Reaktion und die Geschwindigkeit der angenommenen Stufen gemessen wird.

Nun ist in der Tat wenigstens in einem Fall bisher die Übertragungskatalyse klar bewiesen worden; in anderen ist sie mindestens wahrscheinlich gemacht. Federlin[2]) untersuchte unter Leitung von Luther die Oxydation von phosphoriger Säure mit Kaliumpersulfat in Gegenwart von Jodion als Katalysator. Er zeigte, dass H_3PO_3 und $K_2S_2O_8$ nur äusserst langsam miteinander reagieren, und dass J^- als „Oxydationsüberträger“ wirkt, indem $K_2S_2O_8$ das J^- zu J_2 oxydiert, und dieses von H_3PO_3 wieder zu J^- reduziert wird. Den Beweis führte Federlin, indem er erstens zeigte, dass in einer ersten Zwischenstufe Jod mit messbarer Geschwindigkeit nach der Gleichung gebildet wird:

$$\frac{dJ}{dt} = k_1 \cdot c_{S_2O_8} \cdot c_{J^-},$$

und dass, der zweiten Stufe entsprechend, Jod verschwindet nach der Gleichung:

$$-\frac{dJ}{dt} = -k_2 \cdot c_{PO_3} \cdot c_J,$$

und indem er zweitens bewies, dass sich die Geschwindigkeit der ganzen katalysierten Reaktion aus den beiden Partialgeschwindigkeiten zusammensetzt, dass also die Gesamtgeschwindigkeit durch die Gleichung:

$$\frac{dJ}{dt} = k_1 \cdot c_{S_2O_8} \cdot c_{J^-} - k_2 \cdot c_{PO_3} \cdot c_J$$

repräsentiert wird.

Ein zweites Beispiel von gleicher Durchsichtigkeit existiert in der grossen Schar katalytischer Prozesse bisher nicht. Immerhin ist es für eine ganze Anzahl von Katalysen recht wahrscheinlich, dass sie zu den Übertragungskatalysen zu zählen sind. Wir wollen sehen, welche Gründe etwa für die Deutung durch Zwischenreaktion ins Gewicht fallen können.

Gehen wir zuerst auf die vorher besprochene Katalyse von H_2O_2 durch J^- zurück; wir können dafür die Umsetzungsgleichung:

$$2\,H_2O_2 + J^- = 2\,H_2O + O_2 + J^-$$

und die kinetische Gleichung:

---

[1]) Über Katalyse, Vortrag auf d. Versamml. d. Ges. deutscher Naturf. u. Ärzte 1901.

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **41**, 565 (1902).

$$-\frac{dH_2O_2}{dt} = k \cdot c_J \cdot c_{H_2O_2}$$

schreiben. In saurer Lösung wird nun das Wasserstoffperoxyd unter Freiwerden von Jod zersetzt nach der Gleichung:

$$H_2O_2 + 2HJ = 2H_2O + J_2,$$

und die Geschwindigkeit ist bei sehr schwach saurer Lösung wiederum:

$$-\frac{dH_2O_2}{dt} = k \cdot c_J \cdot c_{H_2O_2}{}^{1}).$$

Man kann nun annehmen, dass der Katalysator J^- durch Zwischenreaktion wirkt, indem er intermediär in Hypojodit übergeht[2]); die Reaktion verliefe dann in neutraler Lösung in den Stufen:

1. $H_2O_2 + J^- = H_2O + OJ^-$,
2. $OJ^- + H_2O_2 = J^- + H_2O + O_2$,

in saurer Lösung aber in den Stufen:

1. $H_2O_2 + J^- = H_2O + OJ^-$,
2. $OJ^- + 2H^+ + J^- = H_2O + J_2$.

Wenn man dann weiter annimmt, dass beide Male die Stufe 2 unmessbar schnell verläuft, so ist die katalytische Geschwindigkeit jedesmal allein durch die Geschwindigkeit der Stufe 1 bestimmt, muss also der Gleichung:

$$-\frac{dH_2O_2}{dt} = kc_{J^-} \cdot c_{H_2O_2}$$

entsprechen, wie es ja auch der Fall ist, nur dass k im zweiten Fall halb so gross sein muss, als im ersten, weil im ersten die H_2O_2-Konzentration in der Gesamtreaktion wegen des doppelten Verbrauchs doppelt so rasch abnimmt, als im zweiten. In der Tat differieren nach Brode die Konstanten, wie die Theorie es verlangt, um das Doppelte.

Oder noch ein anderes Beispiel: die eben erwähnte Zersetzung des H_2O_2 durch HJ wird nach Brode[3]) noch weiter durch Molybdänsäure beschleunigt, indem wahrscheinlich zuerst H_2O_2 die Molybdänsäure zu Permolybdänsäure oxydiert, und diese dann unter Reaktion mit HJ zerfällt. Brode kommt nun zu der Annahme, dass die erste Stufe mit unendlicher, die zweite mit messbarer Geschwindigkeit durchlaufen wird; dann muss, da schon die unkatalysierte Reaktion zwischen

---

[1]) Brode, Zeitschr. f. physik. Chemie **49**, 208 (1904).
[2]) Siehe dazu: Bredig u. Walton, Zeitschr. f. Elektrochemie **9**, 114 (1903).
[3]) Zeitschr. f. physik. **37**, 257 (1901).

H_2O_2 und HJ mit messbarer Geschwindigkeit verläuft, die Gesamtreaktionsgeschwindigkeit die Summe von:

$$\frac{dx_1}{dt} = k_1 c_{H_2O_2} . c_{J^-} \quad \text{und:} \quad \frac{dx_2}{dt} = k_2 c_{\text{Molb}} c_{J^-}$$

sein. Es muss also gelten:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 \left(c_{H_2O_2} + \frac{k_2}{k_1} c_{\text{Molb}} \right) . c_{J^-} = k_1 (c_{H_2O_2} + \gamma c_{\text{Molb}}) . c_{J^-}.$$

Diese Gleichung liess sich experimentell verifizieren[1]).

Änderung des Reaktionstypus durch den Katalysator.

Der Fall ist deshalb von besonderem Interesse, weil aus ihm hervorgeht, dass durch den Katalysator der in der Form der Geschwindigkeitsgleichung zum Ausdruck kommende Reaktionstypus verändert werden kann. Ursprünglich kamen wir zu der Anschauung, dass sich der Einfluss des Katalysators bei der Kinetik seiner Reaktion bloss in der Vergrösserung der Geschwindigkeitskonstanten äussert (S. 369 und 370). Jetzt zeigt sich aber, dass die ganze Geschwindigkeitsgleichung eine andere Form annehmen kann. Deshalb ist es wohl auch anschaulicher, den Katalysator nicht mit dem Schmiermittel einer Maschine zu vergleichen, sondern mit einem Schienenstrange (S. 369), dessen Gleitfläche die freie Energie auf einem anderen Wege, als dem gewöhnlichen, zum Absinken zu bringen vermag. Natürlich wird dann der Weg, der eingeschlagen wird, bei verschiedenen Katalysatoren ganz verschieden sein können. Aber nicht bloss das; auch das Ziel, an dem der Vorgang zur Ruhe kommt, wird variieren können, da ja die Art der zweiten Stufe ganz von der der ersten Stufe, d. h. ganz von der Art des gebildeten Zwischenproduktes abhängen muss. So erweitert sich für uns der Begriff des Katalysators, ohne freilich dabei aus dem Rahmen der ursprünglichen Definition als eines Stoffes, welcher die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion verändert, ohne selbst in eines ihrer Endprodukte überzugehen (S. 366), herauszutreten. Die folgende Tabelle nach Versuchen von Slator[2]) gibt ein gutes Beispiel sowohl für die Veränderlichkeit des Reaktionstypus als auch für die des Reaktionszieles mit der Art der katalysierenden Substanz. Es handelt sich in dem Beispiel um die Geschwindigkeit des Verbrauchs von Chlor bei seiner Reaktion mit Benzol; dabei wird durch das Chlor entweder Wasserstoff substituiert in der Reaktion:

$$C_6H_6 + Cl_2 = C_6H_5Cl + HCl;$$

[1]) Siehe ferner: Wagner, Zeitschr. f. physik. Chemie **28**, 33 (1899); Bredig u. Brown, **46**, 502 (1904); Trautz **47**, 513 (1904).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 513 (1903).

— das dabei verbrauchte Chlor werde mit Cl_s bezeichnet —, oder das Chlor wird einfach addiert (Cl_a) in der Reaktion:

$$C_6H_6 + 3Cl_2 = C_6H_6Cl_6.$$

Es ergab sich:

Katalysator	$-\frac{dCl}{dt} =$	$\frac{Cl_s}{Cl_a + Cl_s}$	$\frac{kt + 10}{kt}$
JCl	$k_1 . Cl_2 . C_6H_6 . JCl^2$	0·70	1·05
$SnCl_4$	$k_2 . Cl_2 . SnCl_4$	1·0	1·5
$FeCl_3$	$k_3 . Cl_2 . FeCl_3$	1·0	2·5
[Licht	$k_4 . Cl_2^2 . C_6H_6$	0·0	1·5]

Man sieht, dass in demselben Reaktionsgemisch bei wechselndem Katalysator in den drei ersten Fällen die Reaktion monomolekular, im vierten bimolekular in bezug auf das Chlor verläuft, dass im Fall 1 70%, im Fall 2 und 3 100% des verbrauchten Chlors zur Bildung von Monochlorbenzol verwendet werden, während im Fall 4 bloss Benzolhexachlorid entsteht. Jeder Katalysator ist also eine Gleitfläche von eigenartigem Verlauf. Und so finden wir hier schon in diesen relativ sehr einfachen Fällen, was uns aus dem Chemismus der Organismen geläufig ist: ein und dasselbe Substrat wird von verschiedenen Fermenten recht verschieden verarbeitet, Eiweiss z. B. vom Pepsin anders gespalten als vom Trypsin. So wird es uns auch noch verständlicher, dass je nach der Kollektion von Fermenten, welche verschiedene Organismen in sich führen, die Produkte ihres dissimilatorischen und ihres assimilatorischen Stoffwechsels auch bei Gleichheit der Ausgangsstoffe differieren können, dass z. B. die Hämoglobine der verschiedenen Säuger sich voneinander unterscheiden, dass die Eiweisskörper die Charaktere der Arteigenheit aufweisen, dass beim Menschen die Fellinsäure, beim Rind die Cholsäure, bei der Gans die Chenocholsäure, beim Eisbär die Ursocholeïnsäure und beim Schwein die Hyocholsäure von der Leber produziert wird.

Temperaturkoeffizient katalysierter Reaktionen.

Die Tabelle über die Befunde von Slator enthält auch in ihrer vierten Kolonne noch Werte, welche zur Charakterisierung der Katalysen als Übertragungskatalysen zu verwerten sind. Die Geschwindigkeit einer Reaktion hängt nämlich unter anderem, worauf ich noch ausführlicher zu sprechen komme (S. 407 u. Kap. 13), von der Temperatur ab, und zwar lässt sich der Einfluss nach van't Hoff[1]) durch den Ausdruck:

[1]) Vorlesungen I, 229.

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{A}{T^2} + B$$

formulieren, welcher, in einer von Arrhenius[1]) etwas vereinfachten Form integriert, die Beziehung ergibt:

$$\ln \frac{k_1}{k_2} = A \frac{T_1 - T_2}{T_1 T_2};$$

darin ist A eine Konstante, T die absolute Temperatur. Mit Hilfe dieser Formel kann man nun leicht bei Kenntnis von A und der zu einer Temperatur T_1 gehörigen Geschwindigkeit k_1 berechnen, dass im allgemeinen die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion durch Erhöhung der Temperatur um 10° um das 2—3·5fache gesteigert wird. Untersucht man in entsprechender Weise den Temperatureinfluss bei katalysierten Reaktionen, so findet man ebenfalls häufig die Steigerung um dieselben Beträge. So ist der Quotient $\frac{k_{t+10}}{k_t}$ bei der Rohrzuckerinversion durch Säure gleich 3·6[2]), bei der von Bredig und Walton untersuchten Katalyse von H_2O_2 mit J^- (S. 387) ungefähr 2, und es liessen sich noch viele andere Beispiele aufzählen, unter die auch der Fall 3 der Messungen von Slator gehört. In seinen Katalysen mit Jodchlorid und Zinnchlorid beträgt freilich abnormerweise der Koeffizient für 10°, wie die Tabelle zeigt, nur 1·05 und 1·5. Aber im grossen ganzen kann eine Steigerung der Geschwindigkeit einer katalysierten Reaktion um das 2—3·5fache bei Erhöhung der Temperatur um 10° mit als Kriterium dafür gelten, ob eine Übertragungskatalyse, d. h. ein katalytischer Vorgang, welcher aus mehreren chemischen Reaktionen sich zusammensetzt, vorliegt oder nicht.

Spezifität der Wirkung als Kennzeichen der Übertragungskatalyse.

Schliesslich sei daran erinnert, dass auch die ausgesprochene Spezifität in der Wirkung mancher Katalysatoren sich recht gut mit der Theorie der Zwischenreaktionen verträgt. Von einfachen Fällen solcher Spezifitäten nenne ich[3]): Kaliumbichromat beschleunigt nur die Oxydation von HJ durch $HBrO_3$ stark, während es bei der Oxydation von HJ mit HJO_3 oder mit $K_2S_2O_8$ unwirksam ist. Oder: Eisen- und Kupfersalze wirken bei der Oxydation von KJ mit $K_2S_2O_8$ katalytisch, bei der Oxydation von SO_2 mit $K_2S_2O_8$ nicht. Man kann annehmen, dass die Reaktionsmöglichkeit zwischen Substrat und Katalysator das

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie 4, 226 (1889).
[2]) Spohr, Zeitschr. f. physik. Chemie 2, 195 (1889).
[3]) Nach Bredig, Ergebnisse der Physiologie 1902 I, 208.

Entscheidende ist. Indessen muss man in diesen wie in anderen Fällen an der Forderung von Ostwald festhalten, dass jedesmal der Ablauf der Reaktion in Stufen wirklich zu beweisen ist.

Katalysen in heterogenen Systemen.

2. Katalysen in heterogenen Systemen. — Unter einer Reaktion im heterogenen System hat man sich eine Reaktion zu denken, in der eine Komponente in einer Phase (Gasraum, Flüssigkeit, feste Substanz) nur dadurch sich verändert, dass eine zweite Phase von bestimmter Zusammensetzung dem Systeme angehört. Speziell unter einer Katalyse im heterogenen System hat man eine solche zu verstehen, bei der keine Komponente der zweiten Phase, welche als Katalysator fungiert, so verändert wird, dass sie den Endprodukten der katalysierten Reaktion angehört. Es soll zunächst hier von den Gesetzen der Reaktionen im heterogenen System im allgemeinen die Rede sein.

Wir wollen annehmen, in der Phase I befinde sich ein Stoff a, in der Phase II ein Stoff b, a verteile sich zum Teil auch auf II und reagiere dort mit b. Für die Geschwindigkeit der Umsetzung von a kommen alsdann folgende Momente in Betracht[1]): 1. die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen a und b in der Phase II, 2. da entsprechend dem Verbrauch von a in II a von I aus nachgeliefert wird, die Geschwindigkeit des Übertritts von a aus I nach II, 3. die Geschwindigkeit der Diffusion von a aus I an die Grenze von I und II, an welcher fortwährend die Konzentration von a vermindert wird. Von diesen drei Momenten kommt die Geschwindigkeit 2 nicht in Betracht, weil nach Nernst anzunehmen ist, dass der Übertritt von a aus der Phase I in die Phase II, d. h. die Herstellung des Verteilungsgleichgewichtes, mit unendlich grosser Geschwindigkeit erfolgt. Für die gesamte Reaktionsgeschwindigkeit kommen also nur die Geschwindigkeiten 1 und 3 in Frage.

Dann kann man zwei einfache Grenzfälle unterscheiden: entweder ist die Reaktionsgeschwindigkeit sehr gering im Vergleich zur Diffusionsgeschwindigkeit, so dass diese für den zeitlichen Ablauf der ganzen Reaktion zu vernachlässigen ist, oder es verläuft umgekehrt die Reaktion sehr rasch, und merkliche Zeit braucht bloss die Diffusion. In diesen beiden Spezialfällen führt die reaktionskinetische Betrachtung des Vorganges zu einfachen Formulierungen.

Fall 1: H. Goldschmidt[2]) löste Äthylacetat in Benzol und schüttelte die Lösung mit verdünnter Salzsäure als zweiter Phase; dabei wurde

---

[1]) Nernst, Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 52 (1904).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **31**, 235 (1899). Siehe auch: Löwenherz, Zeitschr. f. physik. Chemie **15**, 389 (1894). Bodenstein, Zeitschr. f. physik. Chemie **29**, 315 (1899) u. **46**, 725 (1903).

der Ester durch die Säure katalytisch gespalten. In diesem Fall ist die Diffusionsgeschwindigkeit zu vernachlässigen, merkliche Zeit braucht allein die chemische Reaktion.

Fall 1: Die Reaktionsgeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion.

Sei a die verwendete Molenzahl an Ester, α der in jedem Moment in der Säurephase enthaltene Anteil desselben, x die Mole gespaltenen Esters, v_1 das Volumen verdünnter Säure, v_2 das Volumen Benzol, so ist der Teilungskoeffizient (S. 170) für den Ester zwischen Benzol und Säurelösung:

$$C = \frac{\alpha v_2}{(a - \alpha - x) v_1}, \text{ also: } \alpha = \frac{v_1 C}{v_2 + v_1 C} \cdot (a - x).$$

Dann muss die Geschwindigkeit der Esterspaltung:

$$\frac{dx}{dt} = k\alpha = k \frac{v_1 C}{v_2 + v_1 C} \cdot (a - x)$$

sein, und wählt man die Phasenvolumina so, dass $v_1 = v_2$ wird, so geht die Gleichung über in:

$$\frac{dx}{dt} = k \frac{C}{1 + C} \cdot (a - x),$$

oder integriert:

$$k_1 = \frac{1}{t} \frac{1 + C}{C} \cdot \log \frac{a}{a - x}.$$

Goldschmidt fand, dass diese Gleichung bei Berücksichtigung gewisser Nebenumstände gute Konstanten gab.

Der Katalysator als günstigeres Reaktionsmedium.

Diese Reaktion lässt sich nun leicht als ein Fall von Katalyse im heterogenen System betrachten: das Äthylacetat, im Benzol gelöst, verändert sich nämlich in der Zeit nicht merklich; setzt man aber als Ferment etwas wässerige Säurelösung hinzu, so erfolgt nun die katalytische Zersetzung. Bredig[1]), der diese Betrachtungsweise zuerst anwendete, konstruierte noch folgenden künstlichen fermentativen Prozess: eine Lösung von Methylacetat in Benzol wird bei 25° mit Triäthylamin versetzt, die Base verseift unter diesen Umständen den Ester nicht; stellt man aber durch Schütteln der Mischung mit 2,5% Wasser eine Emulsion her, so lösen sich Ester und Base in dem Wasser als besserem Lösungsmittel reichlich, und die im Wasser stärker dissoziierende Base verseift den Ester mit grosser Geschwindigkeit. Die Wassertröpfchen fungieren also als Ferment, das die Reaktionsgeschwindigkeit vergrössert, ohne sich selbst merklich an der Reaktion zu beteiligen.

Wir gewinnen auf diese Weise eine Auffassung von den Fähig-

[1]) Anorganische Fermente, Leipzig 1901, 92.

keiten der Katalysatoren, die sich durchaus von der bisher erörterten Auffassung unterscheidet. Das Ferment verbindet sich hier nicht mit dem Substrat zu dem Zwischenprodukt in einer Zwischenreaktion, sondern seine katalytischen Fähigkeiten beruhen darauf, dass es ein günstigeres Reaktionsmedium darstellt. Und diese Fähigkeit gilt nicht etwa bloss für das Wasser, sondern jedes Lösungsmittel erteilt einer bestimmten Reaktion eine bestimmte Geschwindigkeit, kann also im Vergleich zu einem anderen Lösungsmittel Katalysator — oder auch das Gegenteil, sagen wir Antikatalysator —, sein. Menschutkin[1]) hat z. B. für die Reaktion zwischen Triäthylamin und Äthyljodid:

$$(C_2H_5)_3N + C_2H_5J = (C_2H_5)_4NJ$$

nachgewiesen, dass sie in allen in der folgenden Tabelle aufgezählten Lösungsmitteln nach dem gleichen bimolekularen Schema verläuft, dass aber die Geschwindigkeit, ausgedrückt durch die für 100° geltende Geschwindigkeitskonstante k, folgendermassen variiert:

Lösungsmittel	k	Lösungsmittel	k
Hexan	0·000180	Methylalkohol	0·0516
Äthyläther	0·000757	Aceton	0·0608
Xylol	0·00287	α-Bromnaphtol	0·1129
Benzol	0·00584	Acetophenon	0·1294
Äthylalkohol	0·0366	Benzylalkohol	0·133

Man kann danach also verschiedene Paare von Lösungsmitteln auswählen, von denen das eine das Medium für das zu katalysierende Substrat, das andere den Katalysator repräsentiert.

Freilich ist das Lösungsmittel Wasser ein besonders wirksamer Katalysator, wohl weil das Wasser durch seine grosse „dissoziierende Kraft“ (S. 171) die Bildung der äusserst reaktionsfähigen Ionen begünstigt. Bekanntlich reagieren ja viele Substanzen, welche gewöhnlich heftig aufeinander einwirken, nicht, wenn sie vollkommen wasserfrei gemacht sind. Trockenes metallisches Natrium reagiert nicht mit wasserfreier Schwefelsäure, Phosphor und Schwefel werden von trockenem Sauerstoff nicht oxydiert, Salzsäuregas und Ammoniakgas wirken ohne Feuchtigkeitsspuren nicht aufeinander, und umgekehrt verdampft Salmiak in vollkommen trockenem Raume unzersetzt[2]). Erst die Ionenbildung durchs Wasser erzeugt die Reaktionsfähigkeit.

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **1**, 611 (1887).

[2]) van't Hoff, Vorlesungen I, 212. Weitere Literatur siehe Kühl, Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 385 (1903).

Euler[1]) hat diese und andere Erfahrungen zu dem Satz verallgemeinert, dass „jede Katalyse in der Vermehrung einer oder mehrerer derjenigen Molekülarten besteht, durch welche die (nicht beschleunigte) Reaktion vor sich geht, d. h. in der Vermehrung der in Reaktion eingehenden Ionen.“ Ich will hier zwar nicht in die weitschweifige Diskussion dieser Hypothese eintreten, aber doch darauf hinweisen, dass sich ihr mindestens leicht eine grössere Zahl von katalytischen Prozessen fügt. Wenn sich z. B. Methylacetat in reinstem Wasser mit grösster Langsamkeit in Methylalkohol und Essigsäure spaltet[2]), die Spaltung aber in der bekannten Weise durch H^+ beschleunigt wird, so bedeutet der H^+-Zusatz nur eine Vermehrung der an und für sich schon im Wasser enthaltenen geringen H^+-Mengen (S. 109 u. 142), welche mit dem Methylester in Reaktion treten. Oder, um auf die heterogenen Katalysatoren zurückzukommen: zweifellos konzentrieren sich an der Grenze zweier Phasen häufig die in der einen oder der anderen Phase enthaltenen Substanzen, sei es dass durch die Substanzen die Oberflächenspannung, welche zwischen den Phasen ursprünglich besteht, verkleinert wird (S. 209), sei es, dass durch Adsorption spezifische Verdichtungen an den Oberflächen (S. 215 u. 232) zustande kommen; in jedem Fall nimmt die Konzentration der Substanzen, also ihre Tendenz zur Umwandlung, zu; die Grenzschicht wirkt also durch Vermehrung der an der unkatalysierten Reaktion beteiligten Molekülarten als Katalysator.

Der Katalysator vermehrt die aktive Masse der reagierenden Stoffe.

Diese Erklärung mag etwa auch für die Katalyse von Wasserstoff und Sauerstoff durch Platin oder Palladium in Betracht kommen; ich will für diesen bekannten, viel studierten Vorgang aber auch noch einen anderen Erklärungsversuch anführen, der uns zu unserem Ausgangspunkt, zu den Goldschmidtschen Untersuchungen, zurückführt. Mond, Ramsay und Shields[3]) haben es, wie wir früher (S. 167) schon sahen, wahrscheinlich gemacht, dass Wasserstoff durch Palladium nicht bloss adsorbiert, sondern gelöst wird. Sie zeigten, dass gleiche Mengen Palladiumblech, Palladiumschwamm und Palladiummohr, also Formen mit höchst verschiedener Oberflächenentwicklung, gleiche Mengen Wasserstoff aufnehmen. Dazu wies Hoitsema[4]) nach, dass die auf-

[1]) Öfversigt af Kongl. Vetensk. Akad. Förhandl. Stockholm 1900, Nr. 2. Zeitschr. f. physik. Chemie **36**, 641 (1901).

[2]) Siehe: Wys, Zeitschr. f. physik. Chemie **11**, 492 (1893) u. **12**, 514 (1893).

[3]) Proceed. of the Roy. Soc. **62**, 290 (1898). Zeitschr. f. physik. Chemie **19**, 25 (1896).

[4]) Zeitschr. f. physik. Chemie **17**, 1 (1895).

genommenen Wasserstoffmengen proportional der Wurzel aus den Gasdrucken steigen, und das liess die Deutung zu (S. 168), dass im Palladium nicht Wasserstoffmoleküle, sondern Wasserstoffatome gelöst werden. Macht man nun mit Bodländer[1]) die Annahme, dass die Wasserstoffatome viel reaktionsfähiger sind, als die Moleküle, so versteht man den katalytischen Einfluss des Palladiums und anderer Edelmetalle auf die Knallgasreaktion. An und für sich verläuft diese Reaktion bei niederer Temperatur nur unendlich langsam, weil bei niederer Temperatur der Wasserstoff nicht in Atome aufgespalten ist. Was dann Erhöhung der Temperatur zu leisten vermag, das leistet auch der Katalysator: er erzeugt *H*-Atome, welche wohl innerhalb des Metalls mit ebenfalls dort gelöstem Sauerstoff oder oberflächlich mit dort adsorptiv kondensiertem Sauerstoff reagieren, und es entsteht Wasser.

Hier fassen wir den Katalysator also wieder als Reaktionsmedium auf und machen uns dadurch seine Wirksamkeit klar, wie es in der heterogenen Reaktion von Goldschmidt zu geschehen hatte. Nur ist zu beachten, dass der Modus der Knallgaskatalyse Hypothese, die heterogene Esterspaltung ein genau gemessener Prozess ist. —

Fall 2: Die Reaktionsgeschwindigkeit ist eine Diffusionsgeschwindigkeit.

Fall 2. Ich komme nun zu dem theoretisch interessanteren Fall einer Reaktion im heterogenen System, bei welcher die Geschwindigkeit der chemischen Reaktion zu vernachlässigen ist und nur die Diffusionsgeschwindigkeit ins Gewicht fällt. Wir wollen zunächst die von Brunner[2]) untersuchte Auflösung von festem $Mg(OH)_2$ durch Benzoesäure betrachten, für welche Nernst[3]) die Theorie gegeben hat. Dass in diesem Fall die chemische Reaktionsgeschwindigkeit ausser Betracht bleiben kann, ist von vornherein klar, da es sich um eine Ionenreaktion handelt, welche ja mit praktisch unendlicher Geschwindigkeit verläuft.

Es sei in der Figur 35 (nach Brunner) die schraffierte Fläche die feste Phase des $Mg(OH)_2$, die Abszisse repräsentiere die Entfernungen von Punkten der flüssigen Phase Benzoesäurelösung von der festen Oberfläche, die Ordinate die Säurekonzentrationen, so lehrt die Figur, dass bei genügender Durchrührung der Lösung im ungefähren Abstand d von der Oberfläche die Säurekonzentration konstant, d. h. in der ganzen flüssigen Phase gleich gross ist; innerhalb einer die feste Phase bedeckenden Schicht von der Dicke d sinkt aber die Konzentration ab, bis sie in der Oberfläche, wo die Säure praktisch total

[1]) Über langsame Verbrennung (Samml. chem. u. chem.-techn. Vortr.) 1899, 427—432.

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 56 (1904).

[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie **47**, 52 (1904).

von dem $Mg(OH)_2$ neutralisiert wird, den Wert Null erreicht. Alsdann muss in jedem Moment die Geschwindigkeit des Aufbrauchs der freien Benzoesäure:

$$-\frac{dx}{dt} = \frac{DF}{d} \cdot (a - x)$$

sein, wenn D den Diffusionskoeffizienten, F die Grenzfläche zwischen fester und flüssiger Phase, d die für die Diffusion in Betracht kommende Strecke durch die der Grenzfläche adhärierende Diffusionsschicht hindurch, und a die Anfangskonzentration darstellt. Die experimentelle Prüfung der Gleichung ist möglich, wenn man für eine unveränderliche Fläche F und für eine Diffusionsschicht d von konstanter Dicke sorgt. Ersteres erzielte Brunner durch Aufstreichen eines dicken, im Wasser erstarrenden Breies von gebrannter Magnesia auf einen Tiegeldeckel, letzteres durch konstante Rührung der Säurelösung. Unter diesen Bedingungen muss die Gleichung der Auflösungsgeschwindigkeit in die formell identische Gleichung der monomolekularen Reaktion:

$$-\frac{dx}{dt} = k(a - x)$$

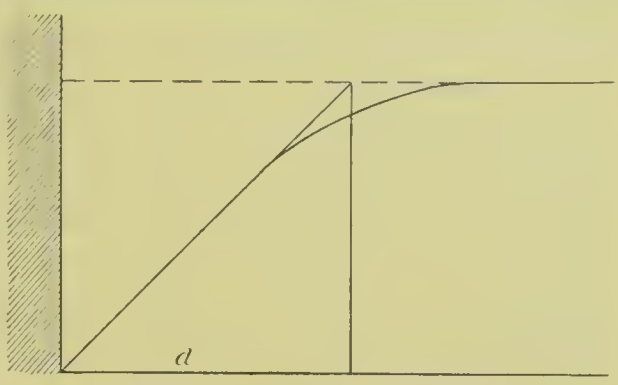


Fig. 35.

übergehen. Tatsächlich ergaben die Versuche eine gute Konstante k.

Zur Sicherung dieses höchst bemerkenswerten Ergebnisses, dass die Reaktionsgeschwindigkeit gleich einer Diffusionsgeschwindigkeit sein kann, seien noch folgende Fakten mitgeteilt:

1. zeigte sich, dass die Auflösungsgeschwindigkeit mit der Rührgeschwindigkeit steigt und sinkt, offenbar weil entsprechend d abnimmt und anwächst;

2. ergab sich, dass die Geschwindigkeit, mit der sich feste Benzoesäure, aus welcher, gerade so wie vorher aus $Mg(OH)_2$, eine Schicht mit konstanter Fläche geformt war, in Wasser auflöste, bei gleicher Rührgeschwindigkeit mit der Auflösungsgeschwindigkeit für $Mg(OH)_2$ durch Benzoesäure identisch ist, was die Theorie verlangt. Denn wenn man die wahrscheinliche Annahme macht, dass sich momentan an der Grenze zwischen fester Benzoesäure und Wasser eine gesättigte Lösung von Benzoesäure von der Konzentration C herstellt, so muss die Auflösungsgeschwindigkeit:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{DF}{d}(C - c)$$

sein, wo c die jeweilige Säurekonzentration in der wässerigen Phase bedeutet.

Der Temperaturkoeffizient der Diffusionsgeschwindigkeit.

3. spricht für die Theorie, dass die Auflösungsgeschwindigkeit bei Steigerung der Temperatur um 10° nur ungefähr um das 1·5-fache zunimmt. Ich sagte früher (S. 393), dass in der Mehrzahl der Fälle die Geschwindigkeitskonstante für chemische Reaktionen über ein Intervall von 10° um das 2- bis 3·5-fache steigt; hier ist aber von vornherein nur eine geringere Zunahme zu erwarten, weil die Diffusionsgeschwindigkeit nur um 2—2·5% pro 1° wächst, was für 10° eine Zunahme um das 1·22—1·28-fache bedeutet. Wenn in Wirklichkeit der Faktor 1·5 gefunden wird, so darf man das wohl mit Brunner auf Rechnung einer gleichzeitigen Verminderung der inneren Reibung der Lösung durch die Temperaturzunahme und damit einer Abnahme von d trotz gleicher Rührgeschwindigkeit setzen.

So einfach, wie in dem hier mitgeteilten Beispiel, liegen nun aber die Verhältnisse selten; diese sowie die übrigen von Brunner gemessenen Reaktionen sind Paradigmen, welche zeigen, welche Umstände beim Ablauf der Reaktionen in heterogenen Systemen mit von Bedeutung sind, darin liegt der grosse Wert dieser Versuche. Schon die Experimente von Brunner zeigen, dass Komplikationen von seiten der Reaktionsprodukte sich einstellen können, indem diese die Diffusionskonstante D in quantitativ kaum bemessbarer Weise abändern. Völlig unübersichtlich werden aber die Vorgänge dann, wenn sie ein Mittelding zwischen den von Brunner und den von H. Goldschmidt studierten Reaktionen werden, d. h. wenn chemische Reaktionsgeschwindigkeit und Diffusionsgeschwindigkeit nicht gegeneinander zu vernachlässigen sind. Ein typischer Fall von Katalyse, in dem einzig die Diffusionsgeschwindigkeit von Belang ist, ist bisher nicht gemessen; zu seiner Erklärung kämen natürlich auch hier wieder die Annahmen einer chemischen Reaktion im Innern der zweiten Phase oder an der Oberfläche der beiden Phasen (Oberflächenkonzentrierung, Adsorption S. 397) in Frage.

Katalysen in kolloidalen Systemen; Enzymkatalysen.

3. Katalysen in kolloidalen Systemen. — Diese Katalysen sind für uns hier weitaus die wichtigsten; denn sämtliche Enzyme scheinen zu den Kolloiden zu gehören. Wenigstens sind sie alle indiffusibel und fallen mit den gewöhnlichen Fällungsmitteln für die organischen Kolloide, mit Neutralsalzen oder mit Alkohol, aus. Wenn wir im folgenden uns nun mit der Kinetik der von ihnen geleiteten Reaktionen beschäftigen werden, so werden wir noch einmal die ganzen gewaltigen Schwierigkeiten verspüren, welche alle Reaktionen in kolloidalen Systemen der Zwitternatur der kolloidalen Lösungen, ihrer Grenz-

stellung zwischen den homogenen und den heterogenen Gemengen, verdanken. In der Tat existiert bisher kein einziger Fall von Enzymkatalyse, in dem die Kinetik klar liegt; weder kommt man bis jetzt mit den Formulierungen der homogenen, noch mit denen der heterogenen Katalysen zum Ziel. Man könnte daraus noch einmal den Schluss ziehen, dass die Tätigkeit der Enzyme kaum weniger rätselhaft ist, als die Tätigkeit ihrer Ursprungsstätten, der lebenden Zellen selber; aber dem ist entgegenzuhalten, dass es auch anorganische Katalysatoren gibt, welche kolloidal gelöst sind, und dass gerade bei diesen die analytische Behandlung nach den Gesetzen der Reaktionsgeschwindigkeit qualitativ die gleichen Schwierigkeiten macht wie bei den Enzymkatalysen. Immerhin scheinen im allgemeinen die Verhältnisse bei den anorganischen Fermenten doch etwas einfacher zu liegen, als bei den organischen.

Anorganische kolloidale Fermente.

Was über diese anorganischen kolloidalen Fermente und ihre merkwürdigen Beziehungen zu den Enzymen bekannt ist, verdankt man in erster Linie Bredig und seinen Schülern[1]). Durch Zerstäubung von Metalldrähten in einem unter destilliertem Wasser gebildeten Lichtbogen erhält man leicht filtrierbare kolloidale Lösungen der Metalle, die sog. „Metallsole", die sich durch ihre Dosierbarkeit und relative Beständigkeit für quantitative Untersuchungen eignen.

Diese Metallsole entwickeln nun eine ganze Anzahl von fermentativen Fähigkeiten; so beschleunigt das hauptsächlich von Bredig studierte Platinsol die Oxydation von Ammoniak durch Permanganat, die Entfärbung von Indigo durch Wasserstoffperoxyd, die Zersetzung von Wasserstoffperoxyd, die Verwandlung von Knallgas in Wasser. Besonderes Interesse hat die Katalyse des H_2O_2 gewonnen, da diese auch von einem weit im Organismenreich verbreiteten Enzym, der „Katalase" (Loew) oder „Superoxydase" (Raudnitz), vollzogen wird, und zwischen den Fähigkeiten der beiden Katalysatoren, des anorganischen und des organischen, eine Anzahl höchst auffälliger Analogien bestehen.

Wirksamkeit der Fermente in kleinsten Mengen.

Im allgemeinen gilt es als charakteristisch, dass die Fermente in kleinsten Mengen wirksam sind. Auch für das Platinsol trifft das zu. In der folgenden Tabelle[2]) sind die Kubikzentimeter Permanganatlösung verzeichnet, welche zu verschiedenen Zeiten nach Beginn der Platinwirkung auf eine $^1/_{25}$-norm. H_2O_2-Lösung von 2 ccm der Lösung noch verbraucht wurden:

[1]) Bredig mit Müller v. Berneck, Ikeda u. Reinders, Zeitschr. f. physik. Chemie 1899 u. 1901.

[2]) Bredig, Anorg. Fermente S. 50.

1 g Atom *Pt* in	0′	20′	150′	1210′	1300′	2700′	5640′
70000 Litern	20·3	14·5	2·3	0·8	0·1	0·0	—
700000 „	20·8	20·2	17·6	15·0	1·7	0·6	—
7000000 „	20·6	—	20·4	—	15·4	17·3	1·3
70000000 „	20·7	—	20·7	—	19·9	17·7	12·3

Also das Platin wirkt noch deutlich in der enormen Verdünnung von 1 g-Atom auf 70000000 Liter Lösung, d. h. wenn 3.10^{-9} g in 1 ccm enthalten sind. Nebenbei sei bemerkt, dass dies Wirken in kleinsten Mengen nicht bloss das Platin auszeichnet: Titoff[1]) fand, dass die Oxydation von Natriumsulfit mit Sauerstoff sogar durch 10^{-9} Mol Kupfer, d. h. durch $6{\cdot}36.10^{-11}$ g in 1 ccm noch beschleunigt wird.

Temperaturoptimum.

Weiter charakterisiert es die Fermente, dass für sie ein Temperaturoptimum existiert. Auch beim Platinsol gibt es wenigstens etwas Ähnliches [Ernst[2])]. Schüttelt man 2 ccm eines bestimmten Platinsols mit Knallgas bei 1 Atmosphäre Druck und 25°, so verschwinden durch Umsatz in Wasser in 3 Minuten 1·39 ccm Gas. Erhitzt man die Platinflüssigkeit erst zwei Stunden lang auf 45° und lässt sie dann bei dieser Temperatur das Knallgas katalysieren, so verschwinden jetzt in den 3 Minuten 1·72 ccm, nach denselben Manipulationen bei 65° 1·77 ccm, aber bei 85° nur 1·26 ccm. Zwischen 65 und 85° liegt also ein Temperaturoptimum der Wirksamkeit für dies anorganische Ferment. Das Maximum ist dadurch hervorgerufen, dass einerseits der Umsatz des Knallgases mit Hilfe des Platins durch Temperatursteigerung begünstigt wird, dass hierbei aber andererseits die Wirkungsfähigkeit des Platins verringert wird, was sich leicht nachweisen lässt. Kühlt man nämlich die Platinflüssigkeit jedesmal nach dem zweistündigen Erhitzen auf 25° ab und lässt sie bei dieser niederen Temperatur katalysieren, bei der die frische unerwärmte Lösung 1,39 ccm Gas in drei Minuten zum Verschwinden brachte, so findet man, dass nach dem Erwärmen auf 45° nur noch 1·30 ccm umgesetzt werden, bei 65° 1·16 ccm und bei 85° 0·82 ccm. Kochen hebt die katalytische Kraft schnell fast ganz auf, indem das Platin ausflockt.

Alkaleszenzoptimum.

Ferner ist von Jacobson[3]), Spitzer[4]) u. a. beobachtet worden, dass die H_2O_2-Katalyse, welche durch viele Gewebsauszüge bewirkt wird, durch einen geringfügigen Laugenzusatz gesteigert, durch einen grösseren

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 652 (1903).
[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **37**, 448 (1901).
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **16**, 340 (1892).
[4]) Pflügers Arch. **67**, 615 (1897).

Zusatz wieder herabgesetzt wird. Beim Emulsin, das mit einer Katalase verunreinigt ist, liegt das Alkaleszenzoptimum nach Jacobson bei $^1/_{130}$-norm. *NaOH*, bei der aus Blutkörperchen gewonnenen Katalase, der sog. Hämase, nach Senter[1]) bei $^1/_{10\,000}$-norm. *NaOH*. Auch beim Platinsol gibt es ein Alkaleszenzoptimum, Bredig gibt es zu $^1/_{32}$-norm. *NaOH* an.

Endlich lässt sich die Platinkatalyse wie die Enzymkatalyse des H_2O_2 durch eine grosse Zahl von Substanzen, die man als „negative Katalysatoren" bezeichnet hat[2]), weitgehend hemmen, und merkwürdigerweise fungieren häufig dieselben „Gifte" in beiden Fällen [Schönbein[3])]. Als Beispiel nenne ich zunächst die enorme Wirksamkeit der Blausäure, von der schon Schönbein wusste, dass sie „alle organischen Materien, welche das Wasserstoffperoxyd zu katalysieren vermögen", mit Leichtigkeit inaktiviert. Nach Kobert[4]) genügen 0·002 mg *HCN* auf 1 Liter, um die H_2O_2-Katalyse durch Blut zu verlangsamen, die isolierte Hämase wird nach Senter schon durch $^1/_{1\,000\,000}$-norm. *HCN* geschädigt, aber Platinsol wird nach Bredig sogar schon durch $^1/_{20\,000\,000}$-norm. *HCN* geschädigt. Sowohl die organischen Fermente wie das Platin vermögen sich bei Luftzuleitung von der Vergiftung wieder zu erholen. Negative Katalysatoren, Fermentgifte.

Ähnlich heftig wirkt auf beide Sorten Ferment Schwefelwasserstoff. In anderen Fällen differieren die Wirksamkeiten stärker, oder die Analogie fehlt sogar ganz. Die Tabelle auf S. 404 nach Senter[5]) enthält einige Angaben über die Giftigkeiten verschiedener Stoffe für Platinsol und für Hämase.

Nach den Angaben dieser Tabelle muss man sich also immerhin wohl hüten, im Platinsol ein ganz vollkommenes Modell eines weitverbreiteten Enzyms zu sehen, und was für das eine gilt oder zur Erklärung seiner Aktionsfähigkeit dienen kann, ohne weiteres auf das andere anzuwenden. Man braucht z. B. auch nur zu beachten, dass dieselbe Blausäure, welche sowohl für *Pt* wie für Hämase so merkwürdig giftig ist, die Eisen- und Kupferkatalyse des H_2O_2 nicht nur

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 681 (1905).

[2]) Biegelow, Zeitschr. f. physik. Chemie **27**, 585 (1898). Titoff, Zeitschr. f. physik. Chemie **45**, 652 (1903).

[3]) Über die Platingifte siehe: Bredig, Anorg. Fermente, ferner Physik. Zeitschr. **2**, 7 (1900), Kastle u. Loevenhart, Amer. chem. Journ. **29**, 397 (1903). Senter, Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 257 (1903) u. **51**, 673 (1905). Höber, Pflügers Arch. **82**, 631 (1900).

[4]) Über Cyanmethämoglobin, Stuttgart 1891, 44 (zit. nach Bredig).

[5]) Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 701 (1905).

	Giftigkeitsschwelle in Molen	
	für *Pt*	für Hämase
H_2S	1 : 300000	1 : 1000000
HCN	1 : 20000000	1 : 1000000
$HgCl_2$	1 : 2000000	1 : 2000000
$Hg(CN)_2$	1 : 200000	1 : 300
Jod in KJ	1 : 5000000	1 : 50000
$NH_2 . OH . HCl$	1 : 25000	1 : 80000
Anilin	1 : 5000	1 : 400
CO	sehr giftig	keine Lähmung
HNO_3	keine Lähmung	1 : 250000
H_2SO_4	keine Lähmung	1 : 50000
KNO_3	keine Lähmung	1 : 40000
$KClO_3$	fast keine Lähmung	1 : 40000

nicht hemmt, sondern sogar beschleunigt [Kastle und Loevenhart[1])]. — Fragt man nach einer Deutung der Vergiftungen, so liegt es natürlich nahe, in ihnen vor allem den Ausdruck einer chemischen Veränderung des Katalysators durch das Gift zu sehen. Wie dieser dann auch immer die Zersetzung des H_2O_2 vornehmen mag, ob durch Zwischenreaktion mit dem H_2O_2 oder durch Adsorption des H_2O_2 oder sonstwie, so wird auf jeden Fall diese Wirkung durch chemische Veränderung alteriert werden. Übrigens ist für die Platinkatalyse die gangbarste Annahme, die ich wegen späterer Erörterungen über die enzymatische Oxydation hier erwähne, die intermediäre Bildung einer Platin-Sauerstoffverbindung nach dem Schema:

$$1.\ y\,H_2O_2 + n\,Pt = Pt_n O_y + y\,H_2O$$
$$2.\ Pt_n O_y + y\,H_2O_2 = n\,Pt + y\,H_2O + y\,O_2.$$

[Haber[2]), Euler[3]), Liebermann[4])].

Vergleich der Kinetik anorganischer und organischer kolloidaler Katalysatoren.

Nachdem nunmehr die Bedeutung der Platinstudien für die Auffassung der Enzymvorgänge klar gelegt ist, wollen wir zur Kinetik der Platinkatalyse des H_2O_2 übergehen und sie mit der Hämasekatalyse des H_2O_2 vergleichen.

Ich sagte schon, dass es bisher noch nicht gelungen ist, den Gang irgend einer durch ein kolloidal gelöstes Ferment geleiteten Reaktion genügend zu formulieren. Zwar folgen die beiden eben genannten H_2O_2-Katalysen im grossen ganzen der Gleichung für die monomolekulare Reaktion:

[1]) l. c. S. 419 ff.
[2]) Physik. Zeitschr. **1**, 419 (1900). Zeitschr. f. physik. Chemie **34**, 515 (1900).
[3]) Öfversigt af Kongl. Vetensk. Akad. Förhandl. Stockholm 1900, 267.
[4]) Pflügers Arch. **104**, 119 (1904).

$$-\frac{dx}{dt} = k(a-x), \qquad k = \frac{1}{0{\cdot}4343\,t} \log \frac{a}{a-x},$$

aber in beiden Fällen bestehen Abweichungen von diesem Gesetz, welche sich bei homogenen Katalysen, wie etwa bei der H_2O_2-Katalyse durch J^-, nicht vorfinden (S. 387). Diese Abweichungen betreffen folgende zwei Punkte.

Der Gang der Konstanten.

1. steigen in den meisten Fällen die Geschwindigkeits-„Konstanten" im Verlauf der Katalyse etwas an, d. h. in relativ schwächeren H_2O_2-Lösungen ist die Fermentaktivität relativ erhöht[1]); das zeigen folgende zwei Protokolle[2]):

Pt - H_2O_2			Hämase - H_2O_2		
t	$a-x$	$0{\cdot}4343\,k$	t	$a-x$	$0{\cdot}4343\,k$
0	11·80		0	46·4	
3·90	8·30	0·0393	4·75	41·6	0·0100
7·90	5·70	0·0400	15·5	32·3	0·0102
11·96	3·70	0·0422	25	25·3	0·0112
16·55	2·04	0·0460	40·25	17·0	0·0114
			80	5·3	0·0127

Einfluss der Katalysatormenge.

2. ist die Geschwindigkeit nicht proportional der Fermentkonzentration, sondern jene steigt rascher als diese. Für das Platinsol gilt z. B. nach Bredig und Müller von Berneck[3]):

$$\frac{k_1}{k_2} = \left(\frac{c_1}{c_2}\right)^{1{\cdot}33-1{\cdot}59}.$$

Ich will hier gleich einschalten, dass diese Disproportionalität zwischen Geschwindigkeit und Enzymmenge ein den Physiologen schon lange bekanntes Phänomen ist, das zwar oft, aber doch nicht regelmässig zur Beobachtung gelangt. Am bekanntesten ist die sogenannte Schützsche Regel:

$$\frac{k_1}{k_2} = \left(\frac{c_1}{c_2}\right)^{0{\cdot}5},$$

welche von E. Schütz[4]) beim Studium der Wirkung von Pepsin auf gelöstes Eieralbumin aufgefunden wurde. In Worten besagt sie, dass die Geschwindigkeiten der peptischen Verdauung der Wurzel aus den

[1]) Siehe auch: Issajew, Zeitschr. f. physiol. Chemie **42**, 102 (1904).

[2]) Nach Bredig u. Ikeda, Zeitschr. f. physik. Chemie **37**, 1 (1901), u. Senter, Zeitschr. f. physik. Chemie **44**, 257 (1903).

[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie **31**, 315 (1899).

[4]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **9**, 577 (1887). Auch J. Schütz, ebenda **30**, 1 (1900).

Pepsinkonzentrationen proportional sind. Für das Oxydationsferment der Leber fand Medwedew[1]) unter gewissen Bedingungen noch einen anderen Ausdruck, nämlich:

$$\frac{k_1}{k_2} = \left(\frac{c_1}{c_2}\right)^2.$$

In einer Anzahl weiterer Fälle, so bei der Wirkung von Labferment [Duclaux[2]), Fuld[3])], Invertin [O'Sullivan und Tompson[4])] Lipase [Kastle und Loevenhart[5])], ist dagegen die Geschwindigkeit ungefähr der Enzymkonzentration direkt proportional[6]).

Erklärung der kolloidalen Katalyse.

Versucht man nun, die am Platin und an der Hämase sich äussernden Anomalien zu erklären, so wird man sich zunächst die Frage vorzulegen haben, ob man es mit einer Reaktion im homogenen oder im heterogenen System zu tun hat. Wir haben früher das Platinsol zu den sogenannten Suspensionskolloiden gezählt, deren Lösungen den heterogenen Systemen näher stehen als den homogenen, die Enzyme, wie die Hämase eines ist, werden wir dagegen nach ihrem Verhalten gegen Neutralsalze eher zu den hydrophilen Kolloiden rechnen. Beide folgen aber demselben reaktionskinetischen Gesetz; also erscheint eine Entscheidung nach einer Richtung schwierig. Auch wenn man bedenkt, dass die ultramikroskopischen Platinteilchen Dimensionen haben, welche denen der echt gelösten Moleküle wohl nicht fernstehen (S. 203), und sich dazu noch, wie das Ultramikroskop zeigt, stets in lebhafter fortschreitender Bewegung befinden, wird man dahin neigen können, diese besondere Art heterogener Systeme mit den für die homogenen geltenden Gesetzen der Reaktionskinetik zu behandeln, ebenso wie man leicht Gründe finden kann, umgekehrt die Enzymlösungen als heterogene Gemenge anzusehen.

Die Geschwindigkeit der kolloidalen Katalysen als Diffusionsgeschwindigkeit.

Senter tendiert bei seinen Erklärungsversuchen[7]) mehr nach der Seite der Auffassung als heterogener Systeme, und im speziellen ist er der Meinung, dass es sich bei der Platin- und der Hämasewirkung um Katalysen handelt, deren Geschwindigkeiten Diffusions- und nicht

[1]) Pflügers Arch. **69**, 249 (1896). Siehe auch: ebenda **74**, 193 (1899) u. **81**, 540 (1900).

[2]) Mikrobiologie **2**, 155 ff.

[3]) Hofmeisters Beitr. **2**, 169 (1902). Siehe auch: Reichel u. Spiro, Hofmeisters Beitr. **7**, 485 (1905).

[4]) Journ. of chem. Soc. **57**, 847 (1890).

[5]) Americ. chem. Journ. **24**, 491 (1900).

[6]) Weitere Literatur siehe Euler, Zeitschr. f. physiol. Chemie **45**, 420 (1905).

[7]) Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 696 (1905) u. **52**, 736 (1905). Siehe auch: Sand, Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 641 (1905).

Reaktionsgeschwindigkeiten sind. Dafür spricht ihm einerseits, dass zwei chemisch so verschiedene Substanzen, wie Platin und Hämase, ganz den gleichen zeitlichen Ablauf der H_2O_2-Zersetzung bewirken, anderseits zieht er einen neuerdings viel zu gleichartigen Entscheidungen benutzten Faktor heran, nämlich den Temperaturkoeffizienten. Dieser beträgt bei der Hämasekatalyse für 10° 1·5, bei der Platinkatalyse nach Bredig 1·7. Nun hat aber Brunner gezeigt (S. 400), dass in den Fällen, wo unzweifelhaft die heterogene Reaktionsgeschwindigkeit eine Diffusionsgeschwindigkeit ist, ebenfalls der Temperaturkoeffizient etwa 1·5, also kleiner als einer der gewöhnlich bei chemischen Reaktionen zu findenden Werte ist. Daher erblickt Senter auch hier in der Zahl 1·5 das Kennzeichen des Verlaufs im heterogenen System. Auf Senters weitere Versuche, den Gang der Geschwindigkeitskonstanten bei der Platin- und der Hämasekatalyse unter anderem auf die Verschiedenheiten der Rührung zurückzuführen, welche je nach dem Grad der Sauerstoffentwicklung bei verschiedenen H_2O_2-Konzentrationen im Reaktionsgemisch differieren soll, verlohnt hier nicht einzugehen; die Hauptsache ist, dass bis jetzt keine Theorie existiert, die zu einer Formulierung der zeitlichen Abläufe geführt hat.

Der Temperaturkoeffizient.

Da die eben erwähnten Temperaturkoeffizienten momentan als Kriterien dafür, ob homogen oder heterogen, eine ziemlich weitgehende Verwendung finden, so will ich, bevor ich zur Besprechung weiterer Enzymkatalysen übergehe, eine von Herzog[1]) gegebene Zusammenstellung der Koeffizienten für das Intervall von 10° anfügen:

Katalyse	$\frac{k_{t+10}}{k_t}$	Katalyse	$\frac{k_{t+10}}{k_t}$
Invertin, Rohrzucker	1·4—1·5	Papayotin, Eiweiss	1·99
Emulsin, Salicin	2·4	Urease, Harnstoff	1·4
Maltase, Maltose	1·9	Zymase, Dextrose	2·7—2·8
Lipase, Äthylbutyrat	1·3	Hämase, Wasserstoffperoxyd	1·5
Lipase, Monobutyrin	1·6	Platinsol, Wasserstoffperoxyd	1·7
Pepsin, Eiweiss	2·28	Lab, Kaseïn	3·2
Trypsin, Eiweiss	2·87		

Man sieht, dass sowohl die Koeffizienten der reinen chemischen Reaktionen, 2 bis 3·5 (siehe S. 393), wie die Diffusionskoeffizienten vertreten sind. —

Bei allen übrigen Enzymkatalysen, deren Verlauf man bis heute durch eine reaktionskinetische Gleichung auszudrücken versucht hat, ist man von der Anschauung ausgegangen, dass die Geschwindigkeit

[1]) Chemisches Geschehen im Organismen 1905, 48.

Die Geschwindigkeit der kolloidalen Katalysen als chemische Reaktionsgeschwindigkeit.

der chemischen Reaktion den Vorgang beherrscht. Wir werden sehen, dass man dabei auch in einzelnen Fällen schon zu Gleichungen gelangt ist, welche sich dem zeitlichen Ablauf recht gut anpassen; dennoch bleibt stets ein unerklärter Rest.

Wenn man bei der Spaltung von Rohrzucker durch Invertin, von Salicin durch Emulsin, von Stärke durch Diastase die Konstante der monomolekularen Reaktion $k = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x}$ berechnet, so findet man nach Henri[1]) etwa folgendes:

Invertin, Rohrzucker

t	$\frac{x}{a}$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$	$2k_1 = \frac{1}{t} \log \frac{a+x}{a-x}$
21	0·012	0·000250	0·00050
99	0·065	295	57
215	0·141	307	57
299	0·199	322	58
457	0·302	342	59
585	0·372	345	58
1200	0·659	389	57

Emulsin, Salicin			Diastase, Stärke		
t	$\frac{x}{a}$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$	t	$\frac{x}{a}$	$k = \frac{1}{t} \log \frac{a}{a-x}$
25	0·132	0·00246	15	0·07	0·00210
55	0·209	185	30	0·09	136
87	0·306	182	45	0·12	123
211	0·534	157	60	0·16	126
271	0·603	148	240	0·41	96
373	0·686	135	332	0·53	98
1323	0·95	100	390	0·60	102
			480	0·62	96

Die Konstanten zeigen also bei der Invertin- und Emulsinwirkung einen starken Gang, im ersten Fall steigen sie, im zweiten sinken sie;

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 194 (1902); Compt. rend. de l'Acad. **136**, 1088 u. 1581 (1903); Zeitschr. f. Elektrochemie **11**, 790 (1905). Siehe ferner die älteren Untersuchungen von Tammann, Zeitschr. f. physik. Chemie **3**, 25 (1889) u. **18**, 426 (1895); O'Sullivan u. Tompson, Journ. of chem. Soc. **57**, 834 (1890); Duclaux, Mikrobiologie II. Ferner: Herzog, Kgl. Akad. in Amsterdam. Okt. 1903. Über Zymase: Euler, Zeitschr. f. physiol. Chemie **44**, 53 (1905). Über Lipase: Kastle u. Loevenhart, Amer. Chem. Journ. **24**, 491 (1902). Über Laktase: Armstrong, Proceed. of the Roy. Soc. **73**, 506 (1904). Über weitere Enzymliteratur siehe auch: Euler, Zeitschr. f. physiol. Chemie **45**, 420 (1905).

bei der Diastasewirkung behalten sie einigermassen ihren Wert bei. Es ist also, als ob bei der Invertinkatalyse allmählich während ihres Verlaufs ein weiterer Katalysator entsteht, welcher die Reaktion mehr und mehr beschleunigt, wie es in manchen Fällen von sog. „Autokatalysen" tatsächlich der Fall ist[1]); bei der Emulsinkatalyse läge dann ein Fall von negativer Autokatalyse vor. Man kann diesen Gang zu formulieren suchen, indem man in der Gleichung der monomolekularen Reaktion bei der Invertinspaltung statt k $k_1\left(1+\varepsilon\frac{x}{a}\right)$ (Henri), bei der Emulsinspaltung statt k $k_1\left(1-\varepsilon\frac{x}{a}\right)$ setzt (Herzog). Man erhält dann:

$$\frac{dx}{dt} = k_1\left(1 \pm \varepsilon\frac{x}{a}\right)(a-x),$$

und durch Integration:

$$k_1(1 \pm \varepsilon) = \frac{1}{t}\left[\ln\frac{a}{a-x} + \ln\left(1 \pm \varepsilon\frac{x}{a}\right)\right].$$

Setzt man nun bei der Invertinspaltung $\varepsilon = 1$, so geht die Gleichung über in:

$$2k_1 = \frac{1}{t}\ln\frac{a+x}{a-x},$$

setzt man bei der Emulsinspaltung $\varepsilon = 0{\cdot}6$, so erhält man:

$$0{\cdot}4\,k_1 = \frac{1}{t}\ln\frac{a-0{\cdot}6\,x}{a-x}.$$

Mit diesen zwei Gleichungen erhält man innerhalb gewisser Grenzen Konstanten ohne Gang, wie fürs Invertin die vierte Kolonne der ersten Tabelle auf der vorigen Seite lehrt. In der Tat ist es also, als ob es sich hier um Fälle positiver und negativer Autokatalyse handelt.

Auch für andere Fälle erweist sich die Einführung der Gleichung für die Autokatalyse als brauchbar. Zunächst schliesst sich ihr die genannte Diastasekatalyse an, sobald man $\varepsilon = 0$ setzt[2]). Ferner erhält man bei der Maltasewirkung gute Konstanten, wenn für ε jeweilen auszuprobierende Werte von 1·12—2 gesetzt werden[3]).

Dieser letztere Umstand, dass ε eine rein empirische Konstante darstellt, ist nun aber schon ein Mangel in der ganzen Formulierung; theoretisch lässt sich die Konstante überhaupt durchaus nicht begrün-

[1]) Ostwald, Lehrb. d. allgem. Chemie II (2), 264.

[2]) Brown u. Glendinning [Journ. of Chem. Soc. **81**, 388 (1902)] fanden auch für die Diastasewirkung $k_1 = \frac{1}{2t}\ln\frac{a+x}{a-x}$.

[3]) Henri u. Philoche, Compt. rend. de la Soc. de Biol. **57**, 171 (1904). Herzog, Chemisches Geschehen, S. 26.

den. Dazu kommt aber noch, dass k_1 zwar für einzelne Versuche, in denen nur ein relativ engbegrenztes Intervall von Substratkonzentrationen durchlaufen wird, konstant ist. Das ist aber keineswegs mehr der Fall, wenn man die Anfangskonzentrationen a in weiten Grenzen variiert. Dann zeigt sich nach Henri[1]) z. B. für die Invertinkatalyse, dass im allgemeinen k_1 mit steigendem a abnimmt; dabei ist k_1 in dem Konzentrationsgebiet von 0·15—0·5-norm. Rohrzucker direkt umgekehrt proportional a, also $ak_1 =$ konst.[2]), oberhalb 0·5-norm. sinkt $k_1 a$ mit steigendem a, unterhalb 0·15-norm. steigt es mit a[3]).

Aus diesen Gründen hat Henri[4]) noch eine andere, mehr sagende und von besserem Erfolg begleitete Formulierung zu finden versucht. In dieser soll erstens zum Ausdruck kommen, dass die Anfangskonzentration, d. h. die Konzentration des Substrats die Geschwindigkeit mitbestimmt, zweitens, dass die Reaktionsprodukte den Verlauf ebenfalls beeinflussen. Henri fand nämlich bei seinen Invertinversuchen, dass nicht bloss durch das Substrat, sondern auch durch den entstehenden Invertzucker, speziell durch die Fruktose, die Katalyse verzögert wird; Entsprechendes gilt bei der Emulsin- und bei der Lipasekatalyse. Es sind dies Einflüsse, welche ganz zu Anfang schon einmal Erwähnung fanden, als von den „falschen Gleichgewichten", zu denen es bei manchen Enzymkatalysen kommt, die Rede war (S. 371 ff.). Da ferner zu zeigen war, dass durch den Verlauf der Katalyse die Enzyme nicht irreparabel zerstört, sondern nur zeitweilig ausgeschaltet werden, um unter anderen Bedingungen wieder ihre ursprüngliche Aktivität zu entfalten, so nimmt Henri an, dass das Ferment zum Teil in reversiblen Reaktionen mit dem Substrat und den Reaktionsprodukten sich verbindet. Ist f die Fermentkonzentration, α deren jeweilen mit dem Substrat, β der mit dem Reaktionsprodukt verbundene und γ der freie Anteil, sind ferner $(a - x)$ und x die Konzentrationen von Substrat und Reaktionsprodukt und $\varkappa_1$ und $\varkappa_2$ Gleichgewichtskonstanten, so gelten daher die Beziehungen:

$$1.\ f = \alpha + \beta + \gamma; \quad 2.\ \alpha = \varkappa_1 (a - x)\gamma; \quad 3.\ \beta = \varkappa_2 x \gamma.$$

Nimmt man nun an, dass in jedem Augenblick die Reaktions-

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **39**, 194 (1902).

[2]) Diese Gleichung (in Worten: in gleichen Zeiten werden nicht relativ gleiche, sondern absolut gleiche Mengen Substrat zersetzt) sprach Duclaux früher als ein allgemeines Gesetz der Enzymwirkung aus.

[3]) Siehe hierüber auch die Zusammenstellung bei Euler, Zeitschr. f. physiol. Chemie **45**, 439 (1905).

[4]) Compt. rend. de l'Acad. **135**, 916 (1902).

geschwindigkeit proportional ist der freien Fermentmenge und der Substratkonzentration, so wird:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{kf(a-x)}{1+\varkappa_1(a-x)+\varkappa_2 x};$$

zum selben Ausdruck gelangt man, wenn man die Geschwindigkeit proportional der Konzentration der Verbindung zwischen Ferment und Substrat setzt. Für konstante Fermentmengen erhält die Gleichung durch Integration die Formel:

$$k = \frac{a}{t}\left[(\varkappa_1-\varkappa_2)\frac{x}{a}+\varkappa_2 \ln\frac{a}{a-x}\right]+\frac{1}{t}\ln\frac{a}{a-x}.$$

Dieser Ausdruck gibt nun bei geeigneter Wahl der Konstanten $\varkappa_1$ und $\varkappa_2$ den Verlauf der verschiedenen von Henri studierten Enzymkatalysen noch besser wieder, als die frühere Formulierung. Bei der Invertinkatalyse ist $\varkappa_1 = 30$, $\varkappa_2 = 20$, bei der Emulsin-Salicinreaktion $\varkappa_1 = 40$, $\varkappa_2 = 120$ zu setzen.

Die kolloidale Katalyse als Kolloidreaktion.

Immerhin wird auch diese Formulierung kaum als endgültige angesehen werden können, da auch sie noch nicht unter jeder Bedingung ausreicht[1]), und Henri hat selbst in neuester Zeit[2]) die Meinung ausgesprochen, dass die Anwendung des Massenwirkungsgesetzes auf die kolloidal gelösten Enzyme gewagt erscheint (siehe auch S. 237), und dass auf den kolloidalen Charakter der Enzyme besondere Rücksicht zu nehmen ist. An die Stelle der echten chemischen Bindungen zwischen Ferment, Substrat und Reaktionsprodukt würden alsdann die Adsorptionsverbindungen zu setzen sein. Man hätte wohl auch, entsprechend der Heterogenität des Systems und der dadurch Bedeutung gewinnenden Diffusibilität (siehe früher S. 398ff.), auf die innere Reibung der Lösung Rücksicht zu nehmen, was neuerdings Herzog[3]) wahrscheinlich zu machen sucht; es käme die Vorgeschichte des Enzyms mit in Betracht, und endlich hätte man auch den an der katalytischen Reaktion nicht direkt beteiligten, im Reaktionssystem aber doch enthaltenen Beimengungen besondere Aufmerksamkeit zu schenken; ich erinnere nur daran, dass Neilson und O. Brown[4]) zwischen den katalytischen Fähigkeiten von Platinsol und von Pankreasenzymen einerseits und beigemengten Elek-

[1]) Siehe z. B. Armstrong, Proceed. of the Roy. Soc. **73**, 500 (1904).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 19 (1905). Compt. rend. de la Soc. de Biol. **57**, 385 (1904).

[3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **41**, 415 (1904) u. **43**, 222 (1904). Siehe auch: Chemisches Geschehen S. 28ff.

[4]) Americ. Journ. of physiol. **10**, 225 u. 335 (1903 u. 1904). Siehe aber auch: J. Schütz, Hofmeisters Beitr. **5**, 406 (1904).

trolyten andererseits Abhängigkeiten konstatierten, welche stark an die früher erörterten, in den Regeln von Schulze und Hardy dokumentierten Zusammenhänge zwischen Kolloiden und Elektrolyten mahnen. Auf alle Fälle ist also der Weg zur vollen Übersicht über die enzymatischen Vorgänge noch weit, und wiederum scheint auch dieser Weg erst jenseits des Gebietes der physikalischen Chemie der Kolloide scharf markierbar zu werden.

Dreizehntes Kapitel.

Zur physikalischen Chemie des Stoff- und Energiewechsels.

Die soeben gewonnenen Erfahrungen über die Wirkungsweise der Fermente wollen wir nun für die Betrachtung eines Gebietes ausnutzen, bei dessen Durchforschung die Physiologie im letzten Jahrzehnt Erfolge zu verzeichnen hat, wie vielleicht auf keinem einzigen der anderen ihr zugehörigen Gebiete, und es liegt nur an einer in vielerlei Umständen begründeten Unpopularität der Physiologie, welche sie unter den Naturwissenschaften eigentlich nur mit der Chemie teilt, dass die rapide Entwicklung eines der wesentlichsten Abschnitte der Physiologie in weiteren Kreisen unbemerkt bleiben konnte.

Stoffwechsel, dynamisches Gleichgewicht und Reizbarkeit.

Wenn man nach den Kennzeichen des Lebens fragt, so wird mit Recht in allererster Linie der Stoffwechsel genannt. Darunter versteht man bekanntlich nicht bloss den Wechsel der in der Zelle eingeschlossenen Stoffe, d. h. eine Summe chemischer Reaktionen. Sondern als ganz wesentliches Definitionsmoment kommt hinzu, dass dem reagierenden chemischen System die Fähigkeit der Selbstregulation eigen ist; das bedeutet die Fähigkeit, sich wechselnden äusseren Einflüssen, bestehend in wechselnder Zufuhr von veränderlicher Substanz, in wechselnder Zufuhr eines der wichtigsten Reaktionsfaktoren, der Wärme, in wechselnder Abfuhr von veränderter Substanz, durch Variierung des Tempos der einzelnen Stoffwechselreaktionen anzupassen, so dass trotz allem das chemische System die Eigenart seiner Zusammensetzung in der Hauptsache konserviert, dass es sich, wie du Bois-Reymond es ausgedrückt hat, im dynamischen Gleichgewicht erhält. Dieser Fähigkeit der Selbstregulation, welche uns beim höheren Organismus,

etwa beim Säuger in der abgestuften Tätigkeit des Atemzentrums oder der Gefässapparate, in den Sekretionsvariationen an den Drüsen seines Intestinaltrakts, so oft in die Augen springt, begegnen wir schon bei den niedersten Wesen; die wohlgenährte Amöbe kriecht an weiterem Nahrungsmaterial, dem sie begegnet, achtlos vorbei, manche Pflanzenzellen nehmen nicht bis zum Diffusionsgleichgewicht, sondern nur bis zu einer gewissen Grenze Salze in sich auf (S. 180). In dieser Fähigkeit der Regulation steckt aber implicite auch die allgemein die Organismen charakterisierende Fähigkeit der Reizbarkeit; denn die veränderte Funktion ist ja stets das deutlichste Symptom der stattgehabten Reizung. Das Problem des dynamischen Gleichgewichts ist danach also recht eigentlich ein Fundamentalproblem der Lehre von den Lebensprozessen.

Der Stoffwechsel und die intrazellulären Enzyme.

Es lässt sich nun zeigen, dass die intensive Beschäftigung mit den Fermenten innerhalb des letzten Jahrzehnts zum ersten Male zu einem einigermassen deutlichen Einblick in das Stoffwechselgetriebe geführt hat. Nicht bloss, dass wir bis zu einem gewissen Grade verstehen, was bis vor kurzem ganz unklar war, nämlich wie es kommt, dass die relativ stabilen Komponenten der Zelle, die Eiweisskörper, die Kohlenhydrate, die Fette u. a., weitgehend zersetzt und nicht nur, wie es als Wirkung der Verdauungssäfte lange bekannt war, hydrolysiert werden; nicht bloss, dass uns der Modus der synthetischen Prozesse in den Zellen durch das Studium der Enzyme verständlicher geworden ist; auch die regulatorischen Vorgänge stehen uns heute nicht mehr ganz fremd gegenüber.

Auf die Fermentsynthesen will ich hier nicht noch einmal zurückkommen; das wesentlichste ist ja darüber bereits gesagt (S. 381ff.). Dagegen will ich zunächst mit ein paar Worten darauf hinweisen, bis zu welchem Grade die mannigfachen Stoffwechselreaktionen von der Anwesenheit von Enzymen innerhalb des Protoplasmas abhängen. Allerdings hat noch neuerdings Neumeister[1]) behauptet, „dass die in vielen tierischen Organen nachweisbaren Enzyme oder Zymogene zweifellos für den Lebensprozess gar keine Bedeutung haben," weil sie einfach nichts anderes seien, als zufällig eingeschwemmte, auf dem Ausscheidungsweg befindliche Enzyme der Verdauungssäfte. Dieser Einwand ist aber leicht durch viele Tatsachen zu erledigen. Denn erstens sind aus den Organen Fermente zu extrahieren, deren Wirkungsweise der der Verdauungsenzyme überhaupt nicht vergleichbar ist — ich komme

[1]) Betrachtungen über das Wesen der Lebenserscheinungen. Jena 1903; besonders S. 72ff.

auf diese Enzyme noch zu sprechen —; zweitens zeigen aber auch die den „extrazellulären" Verdauungsenzymen ähnlichen „intrazellulären" ihre Eigenarten; so unterscheidet sich z. B. das eiweissspaltende „autolytische" Ferment der Leber vom Trypsin des Pankreas dadurch, dass es vorzugsweise Globuline, weniger leicht Albumine spaltet[1]), so differieren sogar die einzelnen autolytischen Fermente der verschiedenen Organe etwas in ihrer Wirkung[2]). Es kann also gar nicht zweifelhaft sein, dass die intrazellulären Enzyme ihre selbständige Bedeutung für den Stoffwechsel besitzen.

Und in der Tat ist das heute bekannte Register der in einem einzelnen Organ sich abspielenden Fermentwirkungen von einer solchen Reichhaltigkeit, dass wir uns wohl vorstellen können, dass, wenn nicht durch den Einfluss eines einzelnen Fermentes, so doch durch geeignete Kombination mehrerer die ganze Fülle mannigfacher chemischer Reaktionen, welche ein Organ in bestimmter Richtung kennzeichnen, hervorgerufen werden kann. Auf die Art dieses Zusammenwirkens will ich nachher noch genauer eingehen. Zum Beleg der Reichhaltigkeit der Gewebe an Enzymen erwähne ich nur, dass nach einer Zusammenstellung von Hofmeister[3]) in der Leber von Enzymen mindestens folgende enthalten sind: ein proteolytisches und ein nukleïnspaltendes Ferment, ein Ferment, das aus Aminosäuren Ammoniak abspaltet, ein Labferment, ein Fibrinferment, eine Oxydase, eine Lipase, eine Maltase und eine glykogenspaltende Glukase. Man darf wohl mit Hofmeister aus dem homogenen Aufbau der Leber und dem Mangel irgend einer deutlichen funktionellen Differenzierung der einzelnen Leberabschnitte folgern, dass alle Leberzellen gleichartig funktionieren; dann hätten wir also alle die genannten Fermente in jede einzelne Zelle hineinzuverlagern. Die Spaltungen, welche durch diese Fermente herbeigeführt werden können, gehen aber weit über das hinaus, was als Effekt der Verdauung durch die Verdauungssäfte bekannt ist. Denn der Abbau des Eiweisses z. B. macht nicht etwa bei den Produkten der Einwirkung der proteolytischen Zellfermente, bei den Aminosäuren Halt: vielmehr wird durch Lebersaft und andere Organinhalte noch der fest gebundene Stickstoff der Aminosäuren gelockert und zu Amidstickstoff verwandelt, aus künstlich zugesetzten Amiden macht der Lebersaft weiter Ammoniak frei, aus dem dem Eiweissabbau oft so reichlich entspringenden Arginin

[1]) Jacoby, Zeitschr. f. physiol. Chemie **30**, 149 (1900).

[2]) Jacoby, Hofmeisters Beitr. **3**, 446 (1903).

[3]) Die chemische Organisation der Zelle. Ein Vortrag. Naturwissenschaftl. Rundschau 1901, 581.

spaltet eine Arginase Harnstoff ab, die vom Stickstoff befreiten Reste der Aminosäuren mögen zum Teil unter der Mitwirkung von Oxydationsfermenten weiter verwandelt werden; jedenfalls weiss man, dass unter dem Einfluss gewisser Enzyme Aldehyde zu Säuren, Hypoxanthin und Xanthin zu Harnsäure oxydiert werden.

Ich will auf diese speziellen Wirkungen der Fermente hier nicht weiter eingehen; denn es kam mir nur darauf an, zu zeigen, dass die destruierenden Stoffwechselreaktionen nicht an eine komplizierte Lebenseinheit, nicht an das unteilbare rätselhafte Ganze der lebenden Zelle gebunden zu denken sind, sondern offenbar aus dem Zusammenwirken isolierbarer Fermente resultieren. Genau dasselbe gilt für die synthetisierenden Vorgänge.

Das Zusammenwirken mehrerer Fermente.

Untersuchen wir nun die Art dieses Zusammenwirkens der Fermente etwas genauer: Hofmeister weist in dem vorher zitierten Vortrag darauf hin, dass die Vorstellung, alle in einer Zelle enthaltenen Enzyme seien in dem gleichen Reaktionsgemisch durcheinander gemengt enthalten, zu Schwierigkeiten führen kann. Denn wenn man berücksichtigt, dass in einem und demselben homogen gebauten Organ oft Oxydationen und Reduktionen, Reaktionen mit Wasseraufnahme und mit Wasserentzug nebeneinander herlaufen, so scheint es, als müssten diese gegensätzlichen Prozesse einander stören. Noch weniger befriedigt die Annahme eines Enzymgemenges vielleicht, wenn man beachtet, dass gewisse komplizierte Produkte der Zellarbeit wohl nur durch eine ganze Kette sich aneinander anschliessender Reaktionen gebildet werden können, welche in einer ganz bestimmten Reihenfolge durchlaufen werden müssen; denn die Einhaltung dieser allein möglichen Reihenfolge in der Tätigkeit der beteiligten Enzyme scheint wiederum in dem regellosen Gemisch kaum garantiert. Hofmeister neigt deshalb zu der Annahme einer räumlichen Trennung der einzelnen Fermentreaktionen innerhalb jeder einzelnen Zelle, welcher er eine bestimmte „chemische Organisation“ zuschreibt. Wir werden gleich sehen, dass diese Vorstellung manches für sich hat. Immerhin wird man einerseits stets im Auge zu behalten haben, dass auch in einem komplizierten Reaktionsgemisch durch „Reaktionskoppelung“[1]) (S. 437) die Prozesse bestimmte Richtungen erhalten können, und dass Reaktionsverkettungen mit bestimmter zeitlicher Reihenfolge der einzelnen Reak-

[1]) Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **34**, 248 (1900); Schilow, ebenda **42**, 641 (1903).

tionen auch durch das Prinzip der Reaktion mit Folgereaktion und durch die Spezifität der Fermentwirkungen gewährleistet sein können; andererseits dürfte das bisher recht dürftige Studium des Zusammenwirkens mehrerer Fermente hier noch aufklärend wirken. Jedenfalls kann man heute schon sagen, dass die einzelnen Fermenteinflüsse sich durchaus nicht unabhängig voneinander zur Geltung bringen. Wenn man z. B. zwei Fermente von ähnlicher Wirkung, etwa zwei Fermente, welche einen Oxydationsvorgang beschleunigen, gleichzeitig wirken lässt, so addiert sich nicht etwa ihre Wirkung einfach, sondern der Effekt kann auch grösser oder auch kleiner als der durch Summierung der Einzelwirkungen berechnete Effekt sein. Bei der Oxydation von HJ durch H_2O_2 unter dem Einfluss zweier Katalysatoren erhält man z. B. nach Brode[1]) folgende Reaktionsgeschwindigkeiten:

Katalysatoren	Geschwindigkeiten		Katalysatoren	Geschwindigkeiten	
	beobachtet	berechnet		beobachtet	berechnet
$FeSO_4 + H_2MoO_4$	321	314	$FeSO_4 + CuSO_4$	1590	315
$H_2MoO_4 + CuSO_4$	250	247	$H_2SO_4 + H_2WoO_4$	370	275
$H_2MoO_4 + H_2WoO_4$	516	493	$H_2SO_4 + H_2MoO_4$	376	301
$H_2WoO_4 + CuSO_4$	300	294	$H_2WoO_4 + FeSO_4$	270	369

Man sieht, wie in den vier ersten Fällen die Wirkungen rein additiv sind, wie aber in den drei nächsten Fällen die Katalysatoren einander verstärken, im letzten Fall dagegen schwächen. Von noch grösserem Interesse für die uns beschäftigenden Fragen sind natürlich Versuche über die gleichzeitige Aktion zweier Fermente bei zwei gleichzeitig verlaufenden Reaktionen; hierüber fehlen noch fast alle Erfahrungen. Immerhin ist neuerdings von Burian[2]) eine interessante Studie über die gleichzeitige Oxydation von Xanthin zu Harnsäure durch Xanthinoxydase und die weitere Zerstörung dieser durch ein zweites Ferment veröffentlicht worden, die mir als erster Ansatz zur quantitativen Messung eines etwas komplizierteren Stoffwechselprozesses von grossem Interesse zu sein scheint. Burian findet, dass die Geschwindigkeit der Xanthinumwandlung wie die der Harnsäureumwandlung durch die Gleichung der monomolekularen Reaktion zum Ausdruck gebracht werden kann. Hat man nun zu Beginn eines Versuches im Reaktionsgemisch neben den zwei Enzymen das Xanthin in der Kon-

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **37**, 290 (1901). Siehe auch: Bredig u. Brown, ebenda **46**, 519 (1903).

[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie **43**, 497 (1905).

zentration a, die Harnsäure in der Konzentration b, und sind nach der Zeit t x Mole Harnsäure aus Xanthin gebildet und y Mole Harnsäure zersetzt, so muss bei gegenseitig ungestörter Betätigung der Fermente die Änderung der Harnsäurekonzentration im Verlauf des ganzen Prozesses durch die Gleichung:

$$\frac{d(x-y)}{dt} = k_1(a-x) - k_2(b+x-y)$$

gegeben sein, die Harnsäurekonzentration muss ein Maximum erreicht haben, wenn

$$k_1(a-x) = k_2(b+x-y)$$

geworden ist, und Höhe und Zeit dieses Maximums müssen sich im voraus berechnen lassen, wenn k_1 und k_2 bekannt sind. In der Tat ergaben die Versuche, dass sich die Vorgänge im Reaktionsgemisch den Gleichungen gut anschlossen. —

Räumliche Trennung einzelner Fermente durch die chemische Organisation der Zelle.

Ich komme nun auf die erwähnten Vorstellungen von Hofmeister über die chemische Organisation der Zelle zurück, welche eine eventuell für den Reaktionsbetrieb zweckmässige räumliche Trennung der einzelnen Enzymleistungen ermöglichen würde. Hofmeister vindiziert nämlich der Wabenstruktur des Protoplasmas (S. 249) eine eigentümliche Rolle: er nimmt an, dass die Hohlräume des Wabensystems die Orte der einzelnen Stoffwechselreaktionen sind, dass hier sich die einzelnen Enzyme in die einzelnen Kammern eingeschlossen finden, die sie nicht verlassen können, weil die aus Kolloiden gebildeten Kammerwände eine Diffusion der kolloidalen Fermente in andere Räume im allgemeinen nicht zulassen werden, während die Reaktionsprodukte in alle Teile der Zelle gelangen können. Diese Vorstellung hat also das für sich, dass sie sowohl der merkwürdigen Architektur des Protoplasmas als auch dem kolloidalen Charakter seiner Fermente einen bestimmten biologischen Wert zuspricht und gleichzeitig bis zu einem gewissen Grade verständlich machen kann, dass der Ablauf des chemischen Geschehens wie durch eine Maschinenstruktur eine normierte Richtung erhält. Allerdings ist der Geltungsbereich dieser plausiblen Hypothese sicherlich von einer gewissen Begrenztheit; denn erstens erscheint es mindestens bei manchen Formen lebender Wesen, wie etwa bei den Amöben, auch bei Infusorien und vielen Pflanzenzellen, wegen der lebhaften Umwälzungen und Strömungen im Protoplasma ausgeschlossen, dass die einzelnen Wabenräume konstant sich erhaltende Gebilde sind. Dazu lassen sich zweitens durch Ausschleuderung festerer Einschlüsse des Protoplasmas, wie etwa von Dotterplättchen

auf der Zentrifuge die Wabenwände durchbrechen, ohne dass die Lebensfähigkeit des Protoplasmas erlischt[1]). Freilich zeigt das Protoplasma unmittelbar nach dem Zentrifugieren unter dem Mikroskop schon wieder die typische intakte Wabenstruktur; das beweist aber nur, dass die Wabenlamellen nicht aus fester Substanz bestehen, sondern dass vielmehr die Wabenstruktur der Ausdruck einer innigen dauerhaften Durchmischung zweier nur begrenzt ineinander löslicher Flüssigkeiten ist, deren zeitweilige Trennung durch anhaltendes Zentrifugieren zwar möglich ist, welche aber alsbald nach dem Aussetzen der Zentrifugalwirkung freiwillig aus unbekannten Gründen von neuem eine Emulsion bilden[2]). Daraus ergibt sich drittens, dass die Wabenwände zwar wohl als kolloidhaltiger anzusehen sind, als ihr Inhalt (S. 250ff.), dass aber immerhin die Diffusionsverhältnisse in diesen Lamellen in jeder Hinsicht, d. h. auch für andere Kolloide, noch günstigere sein mögen, als in relativ festen Gallerten von Gelatine oder Agar. Viertens haben wir früher schon gesehen (S. 206), dass auch Gallerten keineswegs stets undurchdringbare Hindernisse für gelöste Kolloide darstellen, und erst kürzlich hat ein Schüler Hofmeisters, Dauwe[3]), gezeigt, dass auch ein Enzym, das Pepsin, relativ leicht in koaguliertes Eiweiss tief einzudringen vermag.

Periodische Katalysen.

Dennoch kann man den strukturellen Eigenschaften des Protoplasmas vorerst durchaus nicht unbedingt den von Hofmeister für sie supponierten Sinn abstreiten, zumal da Hofmeister selbst nicht bloss die feinsten Mikrostrukturen für die Zwecke seiner Hypothese ins Auge fasst, sondern auch an die gröberen Zelleinschlüsse, die Vakuolen und Granula, denkt. Wenn man demnach weiterhin die Enzyme in bestimmte abgegrenzte Räume sich eingeschlossen denkt, so wird man wohl speziell annehmen dürfen, dass sie den Wandungen adhärieren, da die Neigung zu gegenseitiger Adsorption bei den Kolloiden im allgemeinen sehr ausgesprochen (S. 232ff. und S. 222), im besonderen auch das Adsorptionsvermögen aller möglicher Oberflächen für Enzyme nachgewiesen ist[4]). Ich erwähne diese Vermutung an dieser Stelle deshalb, weil eine häufiger bei den Äusserungen der Lebewesen wiederkehrende Erscheinung wohl damit in Zusammenhang gebracht werden könnte, nämlich der automatisch-rhythmische Ablauf mancher Leistungen,

[1]) Gurwitsch, Morphologie u. Biologie der Zelle. 1904, S. 14.

[2]) Ebenda S. 16, Anm.

[3]) Hofmeisters Beitr. 6, 426 (1905).

[4]) Ebenda. Auch weitere Literatur über Fermentadsorption bei Dauwe. Ferner: Reichel u. Spiro, Hofmeisters Beitr. 6, 68 (1904).

wie etwa der Rhythmus des Atemzentrums oder der Rhythmus des Herzens. Es ist nämlich schon öfter beobachtet worden, dass an heterogenen Systemen und nur an solchen periodisch verlaufende Vorgänge zu beobachten sind, wie etwa periodische Bewegungen der Grenzfläche, periodisch zu- und abnehmende Auflösung der einen Phase in der anderen, oder periodisch wechselnde elektromotorische Kräfte zwischen den beiden Phasen; alle diese Erscheinungen sind mit chemischen Veränderungen der Grenzschicht und dadurch wechselnden Oberflächenspannungen in Zusammenhang zu bringen, welche dann eventuell Bewegungen auslösen, die die Kontinuität der chemischen Einwirkungen zeitweilig aufheben[1]). Für das uns augenblicklich beschäftigende Thema ist wohl am interessantesten ein von Bredig, Weinmayr und Wilke[2]) beobachteter Fall von periodischer Katalyse, welcher vielleicht als ein

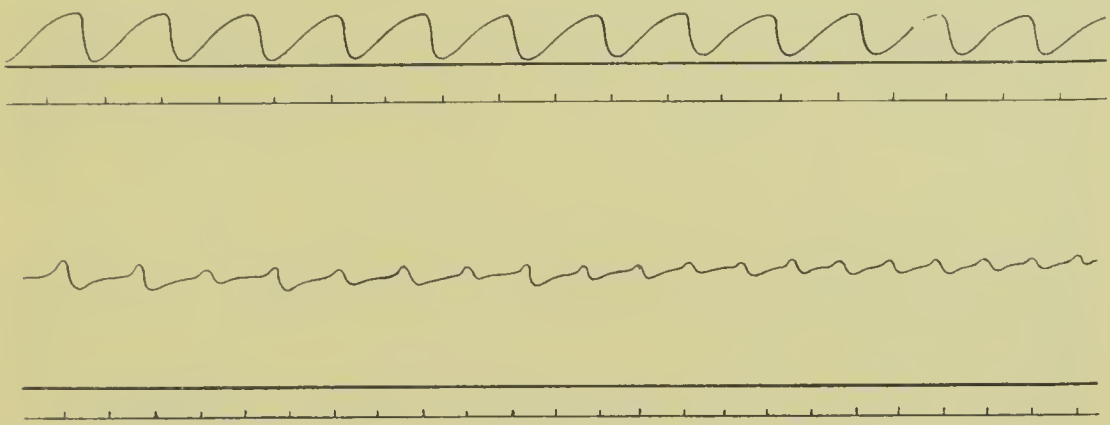


Fig. 36.

Modell für einen enzymatischen Prozess in einem heterogenen System von der eben erwähnten, für die Zelle angenommenen Art aufgefasst werden kann. Wenn man nämlich eine Quecksilberfläche mit neutraler, resp. ganz schwach alkalischer Wasserstoffperoxydlösung überschichtet, so steigen, oft viele Stunden lang, von der Kontaktfläche die Sauerstoffbläschen in deutlichem, regelmässigem Rhythmus auf, dessen Tempo von verschiedenen Umständen abhängt. Der gleichmässige Wechsel der Gasentwicklung ist leicht zu registrieren; man erhält dann Kurven, welche mehr oder minder an die bekannten Registrierungen physiologischer Phänomene erinnern; ich gebe als Beispiele die zwei Aufzeichnungen der Fig. 36. —

[1]) Ostwald, Zeitschr. f. physik. Chemie **35**, 33 u. 204 (1900). Quincke, Wied. Ann. **35**, 614 (1888). Bernstein, Pflügers Arch. **80**, 628 (1900).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **42**, 602 (1903). Verhandl. d. naturhist.-mediz. Vereins zu Heidelberg N. F. **8**, 165 (1904).

Wenn man nun all dies überblickt, so muss man wohl unbedingt anerkennen, dass durch die intensive Beschäftigung mit den katalytischen Vorgängen, welche die letzten Jahre physikalisch- und physiologisch-chemischer Arbeit auszeichnet, unser Verständnis von den Leistungen des Protoplasmas bereits ungemein vertieft worden ist. Man kann sich heute doch wenigstens ein ungefähres Bild davon machen, mit was für Mitteln, in welchen Etappen Aufbau und Abbau der lebenden Substanz zustande kommen, welche Umstände den zeitlichen Verlauf bedingen.

Selbstregulation.

Es bleibt mir aber noch übrig, von den regulatorischen Fähigkeiten der lebenden Protoplasten ein paar Worte zu sagen. Auch hier müssen wir sicherlich unter anderem auf die Eigenschaften der Enzyme rekurrieren. Wir haben ja früher erfahren, dass häufig die Enzyme durch die Produkte ihrer eigenen katalytischen Leistung geschwächt, resp. ausgeschaltet werden, und dass das oft in reversibler Weise geschieht (S. 373). Das Emulsin z. B., durch welches Salicin in Saligenin und Traubenzucker gespalten wird, hemmt sich selbst durch seine Tätigkeit und erlangt erst seine ursprünglichen Fähigkeiten wieder, wenn die Spaltprodukte aus dem Reaktionsgemisch entfernt sind. So können wir uns wohl auch vorstellen, dass, wenn einmal vom wechselnd zusammengesetzten Medium her der Zelle ein Überschuss von spaltbarem Material zugeführt wird, die Zersetzungsprodukte im Innern der Zelle von selbst die die Norm übersteigende Spaltung einschränken; das intrazelluläre Enzym wird ausgeschaltet, bis die Zersetzungsprodukte mit Hilfe eines zweiten Enzyms in einer zweiten Reaktion, in der sie nun nicht mehr Reaktionsprodukt, sondern Ausgangsmaterial sind, verbraucht sind. Dann erst setzt die erste Spaltung von neuem ein. Bis dahin ist aber auch die Zufuhr vom Zellmedium her verlangsamt worden: denn indem das erste Enzym seine Tätigkeit mehr und mehr einstellte, stieg die Konzentration des dem Medium entstammenden Stoffes im Protoplasma, damit flachte sich das Konzentrationsgefälle ab, und der osmotische Antrieb zum Nachschub von aussen her verringerte sich.

So mögen manche der charakteristischen regulatorischen Vorgänge aufzufassen sein, wie etwa die folgenden von Pfeffer und Hansteen[1]) beobachteten Erscheinungen: Der Abbau der im Endosperm vieler Pflanzensamen gespeicherten Stärke zu löslichen Produkten wird durch den Bedarf der wachsenden Keimpflanze an Kohlenhydraten reguliert;

[1]) Ber. über d. Verhandl. d. Gesellsch. d. Wissensch. in Leipzig 45, 421 (1893).

denn sistiert man künstlich die Entwicklung der Pflanze, so hört auch der Stärkeverbrauch im Endosperm auf. Es lässt sich nun wahrscheinlich machen, dass die Anhäufung des bei der Stärkespaltung entstehenden und von dem in seiner Bildung gehemmten Keimling nicht mehr verarbeiteten Zuckers die Ursache für den Stillstand des Abbaues im Endosperm ist. Wenn man nämlich das Endosperm von Zea Mais oder Hordeum vulgare isoliert und an Stelle des Schildchens ein Gipssäulchen anbringt, auf welches das Endosperm nun zu liegen kommt, so schreitet der Stärkeabbau im Endosperm entweder fort, oder er bleibt alsbald stehen, je nachdem ob man das Säulchen in ein grosses oder in ein winziges Quantum Wasser hineinstellt. Im ersten Fall diffundiert der sich im Endosperm bildende Zucker durch das poröse Säulchen in die reichliche Wassermenge, und seine Konzentration an der Berührungsstelle des Säulchens mit dem Endosperm bleibt dauernd niedrig, als würde der Zucker fort und fort in dem sonst statt des Säulchens angelagerten Keimling verbraucht; im zweiten Fall dagegen steigt die Konzentration des Spaltprodukts mehr und mehr, und der normale, wohl sicherlich enzymatische Abbau wird dadurch gehemmt.

Ich will hier auch erwähnen, dass auch die Art der Periodizität in der vorher besprochenen Quecksilber-Wasserstoffperoxyd-Katalyse durch geringfügige Beimengungen zum Reaktionsgemisch, namentlich durch Beimengung von Salzen, sehr stark verändert werden kann. Im analogen Fall der rhythmischen Tätigkeit des Atemzentrums macht sich genau so eventuell der Einfluss verschiedener im Blute zirkulierender Substanzen in Veränderungen von Tempo und Form des Rhythmus geltend.

Die Selbstregulation des Stoffwechsels durch die Protoplasten lässt sich aber auch noch in einer anderen Weise mit ihrem Enzymgehalt in Zusammenhang bringen. Man hat gewiss damit zu rechnen, dass manche Ausgangsstoffe oder auch Zerfallsprodukte die häufig in die Zellen eingeschlossenen unwirksamen Fermentvorstufen, die Zymogene, selbst aktivieren, und zwar je nach ihrer Konzentration in wechselnden Mengen.

Wir sehen also, dass Zahl, Masse und Eigenschaften der Fermente uns nicht bloss die Mannigfaltigkeit und die Intensität des Geschehens im Zellinnern, sondern auch das bedeutungsvolle Faktum verständlicher machen können, dass bei einer Störung des in der Norm bestehenden Gleichmasses in der Protoplasmazusammensetzung die Geschwindigkeit dieser oder jener Reaktion so gehemmt oder beschleunigt werden kann, dass der ursprüngliche Zustand sich automatisch wieder einstellt. —

Energiewechsel. Arbeitsfähigkeit chemischer Systeme.

Diesen interessanten Zustand des dynamischen Gleichgewichts, welcher sich im lebenden Protoplasma dauernd erhält, wollen wir nun noch von einer andern Seite her betrachten. Ein chemisches System, welches, wie eben das Protoplasma, wenigstens im Idealfall konstant zusammengesetzt ist, wird man im allgemeinen zunächst als ein in Ruhelage oder im echten Gleichgewicht befindliches System ansehen. Die echten chemischen Gleichgewichte sind aber stets dadurch ausgezeichnet, dass sie unfähig sind, Arbeit zu leisten. Es muss erst eine Verschiebung des Systems aus der Gleichgewichtslage heraus vorgenommen werden, ehe — unter Rückkehr in den stabilen Zustand — das System Arbeitsfähigkeit erlangt. Beispielsweise muss, etwa mit Hilfe des elektrolysierenden Stromes der Gleichgewichtszustand Wasser des Systems $H_2 + O_2$ aufgehoben werden, damit aus dem System Arbeit in Gestalt eines Polarisationsstromes bezogen werden kann. Im Gegensatz hierzu ist das dynamische Gleichgewicht der Organismen stets arbeitsfähig; es ist vergleichbar etwa einer Dampfmaschine, welche durch irgend eine Selbstregulation andauernd die gleiche Kohlenmenge in sich aufnimmt und verbrennt, also auch stets denselben Inhalt hat, und dabei doch zu Leistungen befähigt ist, oder vergleichbar einem Wasserfall, in dem in gleichen Zeiten annähernd gleiche Mengen fallenden Wassers ihren Energiegehalt abgeben.

Erster und zweiter Hauptsatz.

Es verlohnt sich nun vielleicht, die allgemeinen Bedingungen der Arbeitsfähigkeit in chemischen Systemen hier etwas eingehender zu betrachten, um über die Arbeitsfähigkeit des ja gleichfalls den chemischen Systemen angehörenden Organismus, über deren Begriff vielfach Unklarheiten bestehen, ein Urteil zu gewinnen. Wenn man in einem Gefäss eine chemische Reaktion verlaufen lässt, so wird fast immer eine Änderung des thermischen Verhaltens der Reaktionswirkung dabei zu beobachten sein; gewöhnlich wird Wärme gebildet, wir sagen: die Reaktion verläuft mit positiver Wärmetönung oder exotherm; in selteneren Fällen wird auch Wärme gebunden, die Reaktion verläuft mit negativer Wärmetönung oder endotherm. Wenn man z. B. einen Zinkstab in eine Kupfersulfatlösung eintaucht, so löst sich Zink auf, und Kupfer wird abgeschieden, gleichzeitig entstehen pro Grammäquivalent Umsatz ca. 25 000 Grammkalorien. Nun lässt sich aber, wenigstens prinzipiell, jede Umwandlung chemischer Energie durch besondere Anordnungen so vornehmen, dass neben oder an Stelle des thermischen Effektes der Reaktion Arbeit auftritt; die eben genannte Reaktion $Zn + CuSO_4 = Cu + ZnSO_4$ spielt sich ja z. B. im Daniell-Element ab, und dieses liefert Arbeit in Form von elektrischer Energie,

welche beliebig in eine mechanische Energie oder in Wärmeenergie oder in Lichtenergie umgewandelt werden kann. Wegen dieser freien Verfügbarkeit zu allerlei Verwandlungen spricht man auch vom Auftreten von „freier Energie“ (Helmholtz). Jeder freiwillige, d. h. von selbst verlaufende chemische Vorgang kann also so geleitet werden, dass er mit Abgabe freier Energie verbunden ist, und zwar zeigt es sich, dass das Maximum an freier Energie, die grösstmögliche Arbeitsleistung, dann erzielt wird, wenn der Vorgang in jedem Moment reversibel geleitet, d. h. so geleitet wird, dass er in jedem Moment umgekehrt werden kann. Man bezeichnet diesen Satz, welcher die Bedingungen für das Auftreten von freier Energie präzisiert, als zweiten Hauptsatz. Zu solchen relativ seltenen, reversibel funktionierenden Vorrichtungen, mit denen die maximale freie Energie gewonnen wird, gehört z. B. gerade die Daniell-Kette, welche sich ja, wie wir früher (S. 140) sahen, aus vollkommen reversiblen Elektroden zusammensetzt.

Nun tritt, wie gesagt, auch bei reversibler Leitung neben der freien Energie gewöhnlich bei den freiwilligen Vorgängen auch noch ein — positiver oder negativer — Wärmeeffekt auf; nach dem ersten Hauptsatz, welcher die Unzerstörbarkeit der Energie aussagt, lässt sich daher die Gesamtheit der Energiewandlungen bei einem freiwilligen reversiblen Prozess durch die Gleichung:

$$U = A + Q$$

darstellen, wenn man mit U die den Vorgang begleitende Abnahme der Gesamtenergie des chemischen Systems, mit A die freie Energie, mit Q die „gebundene Energie“ (Helmholtz), d. h. die auch bei reversibler Leitung neben A gebildete Wärme bezeichnet (siehe auch S. 315). Dabei ist zu beachten, dass A stets positiv ist, dass Q auch negativ sein kann, und dass, wenn $-Q$ einen grösseren Wert annimmt als A, auch U negativ wird, d. h. bei nicht reversibler Leitung verläuft der Vorgang unter Aufnahme von Energie, also mit negativer Wärmetönung.

Verwandlung von Wärme in Arbeit.

Wichtiger als diese Formulierung des ersten Hauptsatzes ist hier für uns diejenige des zweiten, welcher von der Arbeitsfähigkeit sich verändernder Systeme handelt. Für den populärsten, in unseren Dampfmaschinen realisierten Fall, dass die Wärme, welche durch eine nicht reversibel geleitete Verbrennung (von Kohle, Benzin usw.) entstanden ist, Arbeit leistet, indem der erwärmte Dampf sich ausdehnt und dabei abkühlt, gilt die bekannte Gleichung, welche ich hier nicht ableiten will:

$$dA = -Q\frac{dT}{T},$$

welche besagt, dass die maximale freie Energie dA, welche die aufgenommene Wärmemenge $-Q$ bei reversibler Betätigung des sich ausdehnenden Dampfes zu liefern vermag, durch den Bruchteil $\frac{dT}{T}$ von $-Q$ angegeben ist, wenn die Abkühlung von $T+dT$ auf T zustande kommt. Durch Kombination der Formeln für die beiden Hauptsätze erhält man die Gleichung von Helmholtz:

$$A = U + T\frac{dA}{dT},$$

aus welcher die Abhängigkeit der freien Energie von der absoluten Temperatur hervorgeht; wir verwendeten diese Gleichung schon einmal bei Besprechung der Bernsteinschen Membrantheorie (S. 315).

Verwandlung von chemischer Energie in Arbeit.

Jedoch da es zum mindesten nicht ausgemacht ist, dass die Arbeitsleistungen, welche ein Organismus vollzieht, durch solche indirekte Ausnutzung der in den Nahrungsstoffen zugeführten chemischen Energie zustande kommen, indem durch irreversible Zersetzung die gesamte disponible Energie zuerst in Wärme übergeführt und diese dann erst zur Gewinnung von Arbeit verwendet wird, so haben wir weiter den wichtigen Fall zu untersuchen, dass, ähnlich wie im Daniell-Element, der chemische Vorgang direkt Arbeit liefert. Wir wählen dazu ein möglichst einfaches Beispiel einer reversiblen Reaktion. Ein Stoff a wandele sich in einen Stoff b um nach der Reaktionsgleichung:

$$a \rightleftarrows b.$$

Im Gleichgewichtszustand sei $\frac{c_b}{c_a} = k$.

Nun sollen aber in dem Reaktionssystem, das wir betrachten, a und b nicht in diesen Gleichgewichtskonzentrationen enthalten sein, sondern in den Konzentrationen $c_a{}^1$ und $c_b{}^1$, und es erhebt sich die Frage: Wie gross ist die maximale freie Energie, wenn sich 1 Mol a von der Konzentration $c_a{}^1$ in 1 Mol b von der Konzentration $c_b{}^1$ umwandelt? Die Lösung dieser Aufgabe gestaltet sich nach van't Hoff am einfachsten, wenn man die Umwandlung durch das im Gleichgewicht $\frac{c_b}{c_a} = k$ befindliche System, das ebenfalls gegeben ist, hindurch erfolgen lässt, doch so, dass dessen Konzentrationen c_a und c_b dabei keine Änderungen erfahren; das wird dann der Fall sein, wenn in jedem

Moment gleiche Mengen von a eingeführt, wie von b entfernt werden, vorausgesetzt, dass die Umwandlungsgeschwindigkeit gross ist.

Wenn sich ein Mol a von der Konzentration c_a' bei der Konzentration c_a umwandeln soll, so muss es auf diese Konzentration gebracht werden; dabei kann bei reversibler Leitung die Arbeit $RT\ln\frac{c_a'}{c_a}$ gewonnen werden (S. 135). Während dann a in das im Gleichgewicht befindliche System eingeführt wird und sich umwandelt, wird die äquivalente Menge von einem Mol b bei der Konzentration c_b dem System entzogen und auf die Konzentration c_b' gebracht; der maximale Arbeitsgewinn ist dabei $RT\ln\frac{c_b}{c_b'}$. Damit ist die Aufgabe gelöst, es ist ein Mol a von der Konzentration c_a' in ein Mol b von der Konzentration c_b' umgewandelt worden; der gesamte Arbeitsgewinn beträgt:

$$A = RT\ln\frac{c_a'}{c_a} + RT\ln\frac{c_b}{c_b'} = RT\left(\ln\frac{c_a'}{c_a} - \ln\frac{c_b'}{c_b}\right)$$

oder, wenn man das Verhältnis $\frac{c_b'}{c_a'}$ mit x bezeichnet:

$$A = RT(\ln k - \ln x) = RT\ln\frac{k}{x}.$$

Diese wichtige von van't Hoff[1]) gefundene Formel besagt, dass die maximale Arbeit, welche bei der freiwilligen chemischen Umwandlung bestimmter Mengen von Stoffen gewonnen werden kann, umso grösser ist, je weiter das Reaktionssystem vom Gleichgewichtszustand entfernt ist. Das heisst also: durch die Umwandlung einer und derselben Menge eines Stoffes in einen anderen wird bei günstigster Ausnutzung des Vorgangs keineswegs stets die gleiche Arbeitsmenge disponibel; vielmehr variiert diese in weiten Grenzen, und sie wird im Gleichgewicht sogar gleich Null; denn die van't Hoffsche Formel besagt ja, dass, wenn $x = k$ wird, A den Wert 0 erreicht. Im Gleichgewicht ist aber auch die Tendenz zur Umwandlung, die treibende Kraft, oder, wie man in Analogie zu dem Spezialfall der chemischen Reaktion im galvanischen Element sagt, „das chemische Potential" Null geworden, während sie umso grösser ist, je weiter das System von der Ruhelage entfernt ist; die freie Energie ist also ein Mass der chemischen Affinität.

---

[1]) Siehe dazu auch: Nernst, Theoretische Chemie.

Arbeitsfähigkeit eines galvanischen Elementes.

Wir wollen nun zunächst die theoretisch gewonnene Gleichung von van 't Hoff auf ihre Richtigkeit prüfen; dazu bedarf es einer Maschinerie, in welcher der arbeitliefernde chemische Vorgang reversibel geleitet werden kann, so dass die maximale freie Energie gewonnen wird. Als solch eine Maschine eignet sich am besten das galvanische Element. Die van 't Hoffsche Gleichung lautet dann:

$$A = \pi F = RT \ln \frac{k}{x},$$

wenn π die elektromotorische Kraft, F 96540 Coulomb (S. 84) bedeutet; es ist also:

$$\pi = \frac{RT}{F} \ln \frac{k}{x} = \frac{RT}{0{\cdot}4343\,F} \log \frac{k}{x}.$$

π muss sich also im voraus berechnen lassen, wenn man eine reversible Ionenreaktion in einem Element ablaufen lässt, und wenn man das Verhältnis k der miteinander reagierenden Ionen im Gleichgewichtszustand und das Verhältnis x der in der Kette entstehenden zu den verschwindenden Ionen kennt.

Als Beispiel diene die von Knüpffer[1]) untersuchte Reaktion:

$$TlCl + KCNS \rightleftarrows TlCNS + KCl.$$

Thalliumchlorür und Thalliumrhodanür sind schwer lösliche Salze; schüttelt man das eine von ihnen, $TlCl$, mit $KCNS$, so bildet sich unlösliches $TlCNS$ und Cl^- geht in Lösung, bis ein bestimmtes Gleichgewicht zwischen Cl^- und CNS^- erreicht ist; schüttelt man umgekehrt $TlCNS$ mit KCl, so verschwindet Cl^-, und CNS^- geht in Lösung, bis wiederum dasselbe Ionengleichgewicht erreicht ist. Diesen Vorgang des Verschwindens und Auftretens der beiden Ionensorten kann man nun zur Leistung von elektrischer Arbeit ausnutzen, wenn man eine Kette folgender Form aufbaut:

Tl-Amalgam | $TlCl_{\text{fest}}$ | $c_1 KCl$ | $c_2 KCNS$ | $TlCNS_{\text{fest}}$ | Tl-Amalgam.

Das Thalliumamalgam funktioniert beim Kontakt mit einer Lösung, welche Thalliumionen enthält, wie eine Elektrode aus reinem Thallium. Je nach dem Verhältnis der Konzentrationen von Cl^- und CNS^- kann nun die Kette im einen oder anderen Sinn funktionieren; wir wollen ihre elektromotorische Kraft mit Pluszeichen angeben, wenn die Kette in der Richtung des positiven Stromes von rechts nach links, also mit Entstehen von Cl^- und Verschwinden von CNS^-, arbeitet; die entgegengesetzte Betätigung kennzeichnen wir dann durch Minuszeichen.

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **26**, 255 (1898). Ferner: Bredig, Zeitschr. f. Elektrochemie **4**, 544 (1898).

Es sind nun von Knüpffer zwei Ketten untersucht; in der einen lag das willkürlich gewählte Verhältnis $x_1 = \frac{c'_{Cl}}{c'_{CNS}}$ zwischen 1·50 und 1·55; in der andern betrug dieses Verhältnis x_2 0·83—0·84. Aus Gründen, welche weiterhin ersichtlich werden, wurden die Ketten bei drei verschiedenen Temperaturen gemessen und dementsprechend auch die Gleichgewichtskonstante $k = \frac{c_{Cl}}{c_{CNS}}$ bei den drei Temperaturen durch Schüttelversuche in der eben beschriebenen Weise bestimmt. Da die Reaktion unter Wärmetönung verläuft, so schwankt die Gleichgewichtskonstante mit der Temperatur (S. 378). Die folgende Tabelle enthält die gemessenen Werte von π in Millivolt, ebenso wie die mit Hilfe der van 't Hoffschen Gleichung berechneten Werte:

t	$k = \frac{c_{Cl}}{c_{CNS}}$	$x_1 = \frac{c'_{Cl}}{c'_{CNS}}$	π beob.	π ber.
39·9°	0·85	1·50	— 14·1	— 15·3
20·0°	1·24	1·52	— 4·8	— 5·2
0·8°	1·74	1·55	+ 3·7	+ 2·7

t	$k = \frac{c_{Cl}}{c_{CNS}}$	$x_2 = \frac{c''_{Cl}}{c''_{CNS}}$	π beob.	π ber.
39·9°	0·85	0·83	+ 1·0	+ 0·6
20·0°	1·24	0·84	+ 10·5	+ 9·8
0·8°	1·74	0·84	+ 17·5	+ 17·1

Man sieht sofort, dass sich die Experimente vortrefflich der Theorie anschliessen. Die freie Energie der Reaktion:

$$TlCl_{fest} + CNS^- \rightleftarrows TlCNS_{fest} + Cl^-,$$

deren Mass hier π ist, variiert also innerhalb weiter Grenzen; sie ist umso grösser, je grösser die Differenz zwischen k und x, d. h. je grösser der Abstand des Systems vom Gleichgewicht. Die Tabelle lehrt ferner, dass eine und dieselbe Kette bei verschiedenen Temperaturen, entsprechend der Gleichgewichtsverschiebung, nicht bloss verschiedene Mengen freier Energie liefert, sondern dass sie auch in entgegengesetzten Richtungen arbeiten kann; so hat die Kette, in welcher das Konzentrationsverhältnis $x_1 = 1·5$ gewählt ist, zwischen 20° und 0·8°, genauer, wie sich rechnerisch ergibt, bei 7·6° einen Umkehrpunkt; in ihm ist die freie Energie 0, weil $k = x$ geworden ist. Oberhalb dieses Wendepunktes arbeitet die Kette, wie die Kolonne der k-Werte sofort belehrt, unter Verbrauch von Cl^- und Bildung von CNS^-, unterhalb

arbeitet sie umgekehrt mit Verbrauch von CNS^- und Bildung von Cl^-. Das heisst aber nichts anderes, als dass, wenn der stromliefernde Vorgang bei seinem Verlauf im einen Sinn der Reaktionsgleichung exotherm verläuft, er im anderen Sinn endotherm verlaufen muss, und unter Hinzuziehung des früher erörterten van't Hoffschen Gesetzes (S. 377):

$$\frac{d \ln k}{dT} = -\frac{q}{RT^2}\ ^{1)},$$

in Worten: Temperaturerhöhung verschiebt ein Gleichgewicht nach der endothermen Seite der Reaktion, können wir auch aus der Kolonne der k-Werte ablesen, dass das Verschwinden von Cl^- und die Bildung von CNS^- mit Wärmeabsorption, der inverse Prozess mit Wärmeproduktion verbunden sein muss, was durch thermochemische Messungen durchaus bestätigt wird. Wir konstatieren also das wichtige Faktum, dass auch ein endothermer Vorgang Arbeit leistet, im Widerspruch mit dem früher kurz erörterten „principe du travail maximum" von Berthelot (S. 377), in dem die maximale Arbeit von der Grösse der positiven Wärmetönung abhängig gesetzt wird. Beim Ablauf mit negativer Wärmetönung erfolgt die Arbeitsleistung natürlich auf Kosten der im System enthaltenen Wärme, d. h. eine endotherm funktionierende Kette kühlt sich bei der Betätigung ab.

Gesamter Energieumsatz in einem galvanischen Element.

Diese Beteiligung der Wärme an der Arbeitsleistung des von uns studierten chemischen Systems veranlasst zu noch einer weiteren Prüfung der Beziehungen zwischen dem Energiegehalt eines chemischen Systems und seiner maximalen Arbeitsfähigkeit im Anschluss an die früher gewonnene Formel von Helmholtz (S. 424):

$$A = U - Q = U + T\frac{dA}{dT}.$$

Auch diese Gleichung besagt, wie die soeben geprüfte van't Hoffsche Gleichung, dass die freie Energie einer chemischen Reaktion nichts Konstantes ist; sie gibt aber ferner auch Aufschluss über die Gesamtheit der bei einer reversibel geleiteten chemischen Reaktion sich abspielenden Energieumwandlungen. U, die Wärmetönung der Reaktion, d. h. die bei nicht reversiblem Verlauf der Reaktion in einem Reaktionsgefäss gebildete (oder absorbierte) Wärme ist unter allen Umständen eine Konstante, ein Mass der gesamten bei der Reaktion dispo-

[1]) Die Bedeutung von q dieser Gleichung ist identisch mit U der Gleichung auf S. 423; beide sind gleich der positiven Wärmetönung.

nibel werdenden Energie. Daraus folgt bei Zugrundelegung des ersten Hauptsatzes:

$$U = A + Q,$$

dass, wenn ein und dasselbe Reaktionssystem bei verschiedenen Temperaturen verschiedene Quanta freier Energie hergibt, auch die Quanta gebundener Energie, natürlich im entgegengesetzten Sinne, variieren müssen.

Diese Folgerung lässt sich etwa mit Hilfe der genannten Gleichung:

$$A = U - Q = U + T\frac{dA}{dT}$$

ziehen, indem man der Gleichung die Form:

$$\frac{A - U}{T} = \frac{dA}{dT}$$

gibt. $\frac{dA}{dT}$, der Temperaturkoeffizient der freien Energie, resp. bei Gewinnung der freien Energie als elektrische Energie πF der Temperaturkoeffizient der elektromotorischen Kraft (bei $F = 1$) lässt sich alsdann aus freier Energie, Wärmetönung und absoluter Temperatur berechnen, und der berechnete Wert muss mit dem experimentell gewinnbaren übereinstimmen. Wir wollen auch diese Prüfung an Hand der von Knüpffer an der Thalliumkette gewonnenen Werte vornehmen. Die Messungen der Wärmetönung U ergaben, dass bei der Reaktion:

$$TlCl + CNS^- \rightarrow TlCNS + Cl^-$$

pro Grammäquivalent 3180 Grammkolorien frei werden. Da nun der Äquivalenzwert für die Einheit der elektrischen Energie 1 Volt $\times$ 1 F 23110 Kalorien beträgt, so lassen sich die 3180 Kalorien auch in Volt ausdrücken, wenn man durch 23110 dividiert. U ist dann gleich 138 Millivolt. Die Knüpfferschen Daten (S. 427) führen dann zu folgenden Werten für den Temperaturkoeffizienten seiner Kette:

t	T	π beob.	U	$\frac{\pi - U}{T} = \frac{d\pi}{dT}$ ber.	$\frac{d\pi}{dT}$ beob.
39·9°	312·9	— 14·1	— 138	— 0·486	} — 0·47
20·0°	293	— 4·8	— 138	— 0·487	
0·8°	273·8	+ 3·7	+ 138	— 0·49	} — 0·45

Also auch in dieser Beziehung decken sich Theorie und Experiment.

Damit haben wir nun eine vollkommene Übersicht über die Energetik einer einfachen chemischen Reaktion gewonnen und wollen nun

zum Schluss noch das ganze Tatsachenmaterial durch ein Schema zusammenzufassen versuchen. Auf der Abszisse des Koordinatensystems von Fig. 37 sind die Temperaturen, auf der Ordinate die auf den Umsatz pro Grammäquivalent bezogenen Energiemengen, ausgedrückt in Millivolt, angegeben. Die Kurve zeigt den Verlauf der Änderungen der freien Energie A der ersten von Knüpffer untersuchten Kette ($x_1 = 1{\cdot}5$); sämtliche A-Werte sind der Deutlichkeit der Figur halber mit 5 multipliziert. Der Verlauf zeigt bei 7·6° den Nullpunkt der freien Energie; oberhalb 7·6° funktioniert die Kette durch endothermen, unterhalb durch exothermen Gang der Reaktion. Dies kommt durch die oberhalb und unterhalb der Nullabszisse im Abstand 138 verlaufenden Horizontalen zum Ausdruck, deren konstanter Abstand von Null für alle Temperaturen die Abnahme, resp. Zunahme der Gesamtenergie, $+ U$, resp. $- U$, beim Umsatz von 1 Grammäquivalent bedeutet. Die punktiert gezogenen Ordinaten sind dann die jeder Temperatur zugehörigen Werte an gebundener Energie Q. —

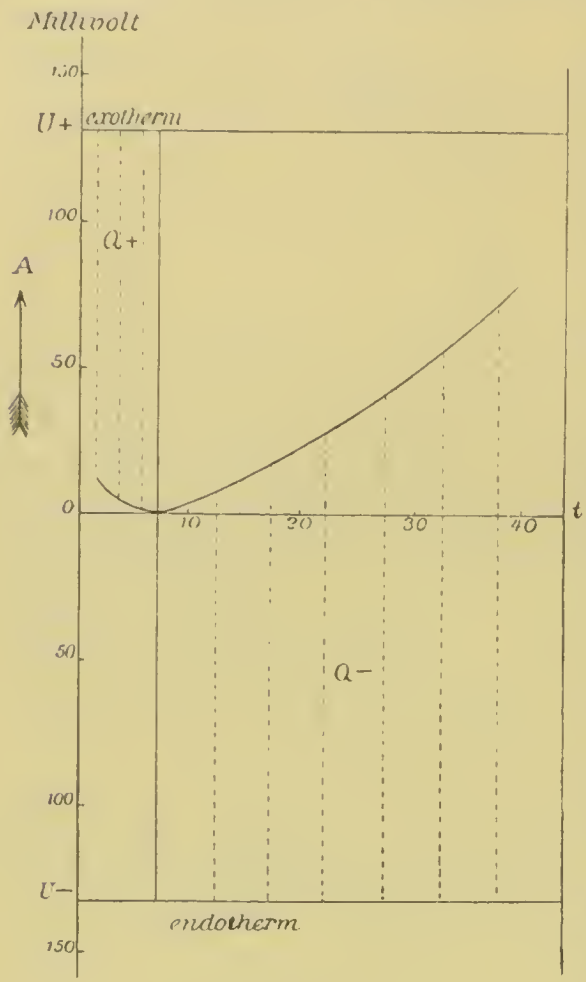


Fig. 37.

Der Energiewechsel im Organismus.

Ich habe diese ziemlich weitläufige Darstellung der energetischen Verhältnisse beim Ablauf einer chemischen Reaktion hier gegeben, obwohl sich gleich zeigen wird, dass ein wesentlicher positiver Gewinn für physiologische Fragen vorderhand daraus nicht zu ziehen ist. Aber die Betrachtung bekommt vielleicht dadurch ihren Wert, dass sie zur Kritik der bisher geäusserten Anschauungen über die organische Energetik einiges beizutragen vermag.

Die Bedingungen grösster Leistungsfähigkeit.

Wenn man die gewonnenen Ergebnisse zunächst dafür zu verwerten versucht, ganz allgemein die günstigsten Bedingungen anzugeben, unter denen ein chemisches System von der Art des Protoplasten zu möglichst grossen Leistungen befähigt ist, so kann man erstens etwa sagen, dass möglichst gute Einrichtungen ausgebildet sein müssen, welche das scheinbare, labile, dynamische Gleichgewicht des Organis-

mus in möglichst grossem Abstand von dem stabilen Gleichgewicht halten können. Diese Einrichtungen werden darin bestehen müssen, dass der Umsatz der zur Reaktion bestimmten Stoffe in richtigem Verhältnis zu deren Nachlieferung ins System hinein steht. Denn wenn diese zu langsam erfolgt, so wird das System sich dem stabilen Gleichgewicht annähern und an Arbeitsfähigkeit verlieren. Wenn umgekehrt der Umsatz sehr langsam stattfindet, dann wird es zwar keine grossen Schwierigkeiten machen, den Abstand vom Ruhezustand durch Nachschub genügend weit zu erhalten; dafür gehen aber andere Vorteile in der Leistungsfähigkeit, wie wir gleich sehen werden, verloren.

Der Fall des langsamen Reagierens ist im allgemeinen gerade bei den organischen Verbindungen realisiert. Diese sind häufig durchaus labile Stoffe, welche ihre Existenzfähigkeit allein dem Umstand verdanken, dass sie nur mit ausserordentlicher Trägheit in die stabile Form übergehen. Aus diesem Grunde begegnet man ja auch in der organischen Chemie so vielen mit messbarer Geschwindigkeit ablaufenden Reaktionen, während die anorganischen Ionenreaktionen unendlich rasch erfolgen. Wenn nun die labilen Stoffe in langem Zeitraum zur Stabilität gelangen, dann tritt dabei freie Energie genau so nach Mass des Abstands vom Gleichgewicht auf, wie wenn die Reaktion in kurzer Zeit verlaufen wäre; ein Zeitfaktor ist ja in der van't Hoffschen Gleichung $A = RT \ln \frac{k}{x}$ nicht enthalten. Der wichtige Unterschied ist nur der, dass in beiden Fällen die in jedem Moment disponible Arbeit differiert. Etwas Derartiges ist aber für den Organismus durchaus nicht gleichgültig. Wenigstens das höher organisierte Lebewesen verdankt seine bevorzugte Stellung gerade seiner steten Fähigkeit zur Reaktion und Arbeitsleistung. Wir sehen also, dass allein damit, dass das chemische System eines Protoplasten durch weiten Abstand vom Gleichgewicht zur Abgabe von viel freier Energie befähigt ist, noch nicht allen zu stellenden Ansprüchen Genüge getan ist, sondern dass zu den Integralbedingungen die Abgabe der nötigen freien Energie in kurzer Zeit gehört, wobei das System seinen Abstand von der Ruhelage möglichst beibehalten soll. Hiernach wären also die bestorganisierten Wesen diejenigen, welche die besten Einrichtungen zur Nachlieferung der zum Verbrauch bestimmten Stoffe und zur Beschleunigung des Stoffwechsels besitzen. Dem einen Zweck dienen u. a. die Zirkulations- und Lokomotionsorgane, dem anderen in allererster Linie ein Mittel, von dem schon ausgiebig die Rede war, die Fermente. Sie schaffen keine Energie, aber sie sparen Zeit; sie lassen die Organismen

in kurzer Zeit leisten, was wegen der Trägheit der organischen Verbindungen, welche im Stoffwechsel eine Rolle spielen, ohne sie nur ganz allmählich geleistet werden könnte. Das zweitwichtigste Mittel, von dem später noch die Rede sein wird, ist die Temperatur.

Der Begriff „Nährwert."

In dieser Normierung für eine möglichst günstige Beschaffenheit der zu Leistungen befähigten Protoplasten, so wie sie eben angegeben wurde, steckt nun offenbar auch der Satz, dass von allen denjenigen Substanzen, welche unter Zersetzung die Zelle passieren können, die die brauchbarsten sind, welche pro Mol die meiste freie Energie abzugeben vermögen. Wir kommen also anscheinend auf diese Weise zu einer ganz neuen Definition für das, was man gewöhnlich als den „Nährwert" der Stoffe bezeichnet, eine Definition, welche etwa lauten würde: Der Nährwert ist durch die bei der Umwandlung zur Disposition gestellte maximale freie Energie bestimmt[1]). Wir wollen diese Definition einmal kurz auf ihre Brauchbarkeit prüfen, umso mehr, als ja eine brauchbare Fassung des Begriffs Nährwert so wie so noch aussteht. Denn sicherlich kann man heute nicht ohne weiteres den Satz gelten lassen, der in ähnlicher Fassung häufig in der Literatur wiederkehrt, dass „der Begriff ‚Nährwert' nahezu identisch mit dem Begriff ‚Kalorienwert' geworden ist, der als grundlegender Massstab für die Wertschätzung eines Nahrungsmittels gilt"[2]). Denn dafür müsste erwiesen sein, dass erstens die „isodynamen" Mengen der verschiedenen Nahrungsstoffe für die Leistungsfähigkeit im weitesten Sinn des Wortes einander gleichwertig sind, und dass zweitens die Protoplasten nach Art der Dampfmaschinen arbeiten, d. h. die Gesamtenergie des Nähr-, resp. Feuerungsmaterials erst in Wärme umwandeln und dann aus dieser Wärme ihren Aufwand an äusserer Arbeit bestreiten. Aber beides lässt sich heute nicht sicher beweisen, weil uns einerseits für die vielen Einzelmaschinerien, aus denen ein Organismus sich zusammensetzt, und umso mehr für den Gesamtorganismus vorläufig jeder Massstab der Leistungsfähigkeit fehlt, und weil uns andererseits mangels jeder genügenden Kenntnis der einzelnen Maschinenkonstruktionen der Einblick in ihren Energiebetrieb noch verschlossen ist. Allenfalls ist es für die lokomotorischen Arbeitsleistungen der nackten Protoplasten

[1]) Diese Definition ist neuerdings von Bircher-Benner zur Basis für eine in den Hauptpunkten verfehlte Ernährungslehre gemacht worden („Die Grundzüge der Ernährungstherapie auf Grund der Energiespannung der Nahrung." 2. Aufl. Berlin 1906). Ein Teil der Kritik dieser Lehre ist im folgenden enthalten.

[2]) Aus Albu u. Neuberg, Mineralstoffwechsel. 1906, S. 83. Siehe auch Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie 5. Aufl., S. 636.

der Amöben durch die bekannte weitgehende Analogie in ihrem Verhalten mit den gewöhnlich aus Öl und Seife hergestellten Modellen sehr wahrscheinlich gemacht, dass hier die freie Energie nicht aus der Reaktionswärme stammt, sondern aus der Abnahme der Oberflächenenergie[1]), und für einige von Pflanzen vollzogene Arbeiten kann es als feststehend gelten, dass sie durch osmotischen Druckausgleich, durch Verdünnung, also auf Kosten der Umgebungswärme vollzogen werden[2]).

Die eben gewonnene neue Definition für den Nährwert könnte also zunächst wohl mindestens als gleichberechtigt neben die genannte und oft verwendete Kaloriendefinition gestellt werden. Aber wir werden gleich sehen, dass durch sie vorläufig ebenfalls keinerlei Fortschritt angebahnt werden kann. Von vornherein schon deshalb nicht, weil uns bisher keine Mittel zu Gebote stehen, die freie Energie der gewöhnlichen Stoffwechselreaktionen, sagen wir der Verbrennung von Zucker zu Kohlendioxyd und Wasser, zu messen. Im Fall einer reversiblen Reaktion lässt sich die freie Energie mit Hilfe der Gleichung $A = RT \ln \frac{k}{x}$ berechnen, und wenn es sich um Ionenreaktionen handelt, so ist A, wie wir gesehen haben, direkt durch Messung der elektromotorischen Kraft zu messen. Wo diese Bedingungen aber nicht erfüllt sind, bleibt die Grösse der maximalen freien Energie zunächst unbekannt.

Kritik der Anwendung des zweiten Hauptsatzes auf Vorgänge im Organismus.

Aber selbst wenn uns für die verschiedenen möglichen Stoffwechselreaktionen die disponiblen Arbeiten bekannt wären, so liesse sich darauf auch nur dann eine Tabellierung der Nährwerte gründen, falls die Arbeit leistenden Maschinerien im Organismus reversibel funktionierten. Denn sobald diese Systeme nicht reversibel arbeiten, wandelt sich ein grösserer oder kleinerer Bruchteil der freien Energie in Wärme um, und die mit reversibel funktionierenden Anordnungen ermittelten Werte der maximalen Arbeit verlieren in ihrem Hauptanwendungsbereich alle

[1]) Siehe: Berthold, Studien über Protoplasmamechanik 1886. Bütschli, Unters. über mikrosk. Schäume 1892. Rhumbler, Arch. f. Entwicklungsmechanik 1898 u. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1902 u. 1903. Auch Gad, du Bois-Reymonds Arch. 1878; Bernstein, Pflügers Arch. **80**, 628 (1900); Verworn, Bewegung der lebendigen Substanz 1892. Auch eine Anzahl von Hypothesen über den Vorgang der Muskelkontraktion leiten die Arbeit der Muskeln nicht aus der positiven Wärmetönung der bei der Kontraktion sich abspielenden chemischen Vorgänge her. Siehe darüber: Bernstein, Pflügers Arch. **85**, 271 (1901) u. **109**, 323 (1905). Blix, Skandinav. Arch. **12**, 52 (1902). Dagegen: Engelmann, Ursprung der Muskelkraft 1893.

[2]) Siehe Pfeffer: Pflanzenphysiologie, 2. Aufl. II, 879 ff.

Gültigkeit. Darüber, dass die arbeitenden Organe sich aber mehr oder weniger irreversibel betätigen, darüber kann wohl gar kein Zweifel bestehen. Denn betrachten wir als nächstliegendes Beispiel allein etwa den Muskel, so bedeutet jede sogenannte statische Arbeit desselben, jeder Tetanus, jede isometrische Zuckung einen Verlust an freier Energie, der durch Reibungen und Dehnungen bei der Kontraktion bedingten Verluste gar nicht zu gedenken. Dass die Verhältnisse in anderen Fällen nicht besser liegen, halte ich für höchst wahrscheinlich, wenn man bedenkt, wie selten sich überhaupt reversible Prozesse realisieren lassen.

Osmotische Arbeit der Nieren.

Deshalb erscheinen mir auch die neuerdings ausgeführten Berechnungen der Sekretionsarbeit der Nieren, bei welchen die Autoren[1]) teils unbewusst, teils bewusst, dann aber ohne zureichende Begründung reversible Vorgänge voraussetzen, ziemlich zwecklos, um so mehr, da wir ja gerade über den Modus der Harnbildung noch einfach gar nichts wissen (siehe Kap. 11). Im wesentlichen nehmen diese Rechnungen die Tatsache zum Ausgangspunkt, dass im allgemeinen die Nieren aus der Blutflüssigkeit ein Sekret produzieren, dessen Gesamtkonzentration diejenige des Blutes übersteigt, weil gewisse Partialkonzentrationen, wie namentlich die des Kochsalzes und des Harnstoffs, im Harn im Verhältnis zum Blut gewöhnlich sehr grosse Werte haben. Man kann sich dann denken, dass mit Hilfe einer Anzahl von Stempeln und beschränkt permeablen Membranen, welche in der Niere enthalten sind, durch Arbeit gegen die osmotischen Partialdrucke der im Blut enthaltenen und bei der Harnbildung zu konzentrierenden Stoffe aus Blutflüssigkeit Harn hergestellt wird. Sei, um die Art dieser präsumptiven Leistung klar zu machen, im folgenden einfachsten Fall etwa die gesamte Blutflüssigkeit durch die Lösung eines einzelnen Stoffes von dem osmotischen Druck p_0 repräsentiert, welche den grossen Raum A (Fig. 38) erfüllt. Der Raum B sei zunächst mit derselben Lösung gefüllt und repräsentiere dasjenige Quantum Blutflüssigkeit, aus dem durch Konzentrierung einiger seiner Bestandteile Harn gebildet werden soll. A und B seien weiter durch eine für den gelösten Stoff imper-

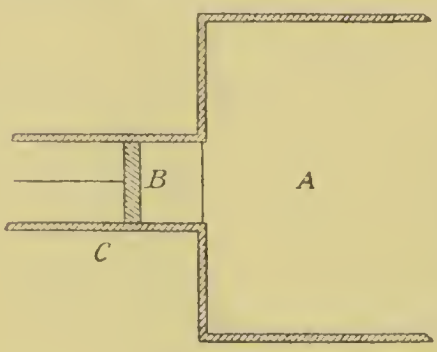


Fig. 38.

[1]) Dreser, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **29**, 303 (1892). Koeppe, Deutsche mediz. Wochenschr. 1903, 817. Galeotti, Engelmanns Archiv 1902, 200. v. Rhorer, Pflügers Arch. **109**, 375 (1905).

meable, für das Lösungsmittel permeable Wand getrennt. Dann kann durch Druck auf den Stempel, welcher im Zylinder C den Raum B abgrenzt, die Lösung in B konzentriert werden, wobei eine mit dem weiteren Vordringen des Stempels stetig wachsende osmotische Druckdifferenz $p - p_0$ zu überwinden ist. Die Arbeit, welche geleistet werden muss, um den Stempel über ein ganz kleines Volumen dv gegen $p - p_0$ vorwärts zu bewegen, beträgt alsdann:

$$dA = (p - p_0)\,dv,$$

und die Gesamtarbeit, welche bis zur schliesslichen Erreichung des osmotischen Druckes p_1 in dem Raum B verrichtet werden muss, wobei der Raum B sein Volumen von v_0 auf v_1 verkleinert, ergibt sich durch Integration zu:

$$A = nRT \ln \frac{p_1}{p_0} - p_0 (v_0 - v_1),$$

wenn n die Anzahl Grammoleküle von gelöstem Stoff bedeutet, welche in B enthalten sind, und wenn die Arbeitsleistung vollkommen reversibel vorgenommen wird.

Hieraus ist ersichtlich, unter welchen Bedingungen allein die gesamte Sekretionsarbeit der Nieren berechnet werden könnte, nämlich erstens, wenn alle Partialkonzentrationen von Blut und Sekret bestimmbar wären, was keineswegs heute der Fall ist, und zweitens, wenn es irgendwie glaubhaft zu machen wäre, dass die Arbeit der Nieren ein reversibler Prozess ist, dass also die gesamte durch die Stoffwechselreaktionen im Nierengewebe disponibel werdende freie Energie zur osmotischen Konzentrierung verwendet wird.

Aus all dem Gesagten ergibt sich, dass die versuchsweise eingeführte Definition des Nährwertes durch die freie Energie des Nährmaterials uns also nicht bloss deshalb vorläufig nicht fördert, weil wir die freie Energie der Reaktionen doch nicht messen können, sondern auch, weil wir über ihre Ausnutzbarkeit nichts wissen. Es muss aber sogar bezweifelt werden, dass die Definition überhaupt richtig ist. Bei einer idealen technischen Maschine, welche jeden Arbeitsverlust vermeidet, dürfte man allerdings den „Nährwert" des Feuerungsmaterials unbedingt der freien Energie seiner Verbrennung gleichsetzen. Bei den Organismen liegen aber die Dinge anders, wenigstens bei den höheren. Denn diese bedürfen als Warmblüter auf alle Fälle nicht bloss der freien, sondern auch der gebundenen Energie, der Wärme, welche dem Maschinentechniker bloss ein unerwünschtes energetisches Nebenprodukt bedeutet, das er mangels besserer Konstruktionen mit in

den Kauf nehmen muss. Als geeignetstes Nährmaterial für einen Organismus wäre daher richtiger dasjenige zu bezeichnen, bei welchem die ausnutzbare freie Energie zu der gebundenen in einem ganz bestimmten, aber jetzt nicht näher angebbaren Verhältnis steht. Schliesslich wäre übrigens noch zu bedenken, dass alles das, was wir für gewöhnlich als Nahrungsstoffe bezeichnen, bei der Verdauung eine Einbusse an freier Energie erleidet; denn die durch die Verdauungsenzyme im Intestinaltrakt vorgenommenen hydrolytischen Spaltungen sind freiwillige Vorgänge, welche als solche Arbeit leisten könnten, aber ohne die Leitung durch eine den Reaktionsablauf richtende Maschinerie nicht leisten. Deshalb kommt auf alle Fälle als Arbeitsquelle erst diejenige Form des Nährmaterials in Frage, welche bei den den hydrolytischen Spaltungen folgenden Resynthesen, bei der Assimilation angenommen wird.

Energetik unfreiwilliger, im Organismus erfolgender Reaktionen.

Die energetischen Verhältnisse bei diesen Synthesen müssen uns nun noch kurz beschäftigen. Wir haben früher gesehen (S. 375ff.), dass ein Teil dieser Synthesen unter der Mitwirkung von Enzymen unzweifelhaft freiwillig erfolgt, also keiner Zufuhr äusserer Energie bedarf, im Gegenteil noch unter Abgabe freier Energie erfolgen kann. Dabei ist gleichgültig — ich wiederhole das —, ob der freiwillige Vorgang ein exothermer oder ein endothermer Prozess ist, und da die hydrolytischen Spaltungen exotherm verlaufen (S. 380), so handelt es sich sogar bei allen bisher betrachteten Enzymsynthesen unter Wasserabgabe um endotherme Vorgänge. Es ist aber auch früher auseinandergesetzt worden (S. 380), warum es wahrscheinlich ist, dass nur schwach endotherme Synthesen freiwillig zustande kommen können, und da eine Abgrenzung zwischen dem, was man schwach, und was man stark endotherm nennen soll, nicht möglich ist, so kann im Einzelfall nur das Experiment entscheiden, ob die Synthese freiwillig oder nur unfreiwillig erfolgen kann. Dies gilt z. B. für die Rekonstruktion des Eiweisses aus den Produkten seiner tiefen enzymatischen Aufspaltung. Ganz sicher sind aber gewisse Synthesen, welche sich in Pflanzen vollziehen, nur unter Energiezufuhr möglich, Synthesen, welche, als Umkehrungen stark exothermer Oxydationen, unter beträchtlicher negativer Wärmetönung verlaufen. Wir haben uns da zu fragen, welche energetischen Mittel den Organismen für die Erzwingung dieser Reaktionen zu Gebote stehen. Die naheliegende Antwort, dass hier offenbar die Zufuhr von Energie als Energie des Sonnenlichtes in Betracht zu ziehen ist, befriedigt nicht durchaus; denn die Synthese von Kohlenhydraten und Eiweisskörpern aus den Elementen oder aus einfach-

sten anorganischen Verbindungen wird ja nicht allein von den im Lichte assimilierenden grünen Pflanzen, sondern bekanntlich auch von einigen im Boden lebenden und chlorophyllosen Pilzen und Bakterien glatt vollzogen.

Die Reaktionskoppelung.

Für diese Prozesse wird man wohl in erster Linie die Energetik gewisser sogenannter „gekoppelter Reaktionen", auf deren Eigentümlichkeiten im allgemeinen und auf deren spezielle Bedeutung für Fragen der Physiologie Ostwald[1]) hinwies, in Rechnung zu ziehen haben. Unter gekoppelten Reaktionen versteht Ostwald solche Reaktionen, welche nicht beliebig unabhängig nebeneinander verlaufen können, sondern welche sich in ihrem Verlauf gegenseitig beeinflussen. Die bekanntesten und beststudierten dieser Reaktionen sind die sehr häufigen gekoppelten Oxydationen. Bei diesen handelt es sich darum, dass ein Stoff einen zweiten nur dann oxydiert, wenn noch ein dritter Stoff gegenwärtig ist, welcher mit oxydiert wird. Der erste, oxydierende Stoff heisst nach der Nomenklatur von Luther und Schilow[2]) der „Aktor", der zweite, zu oxydierende der „Akzeptor", der dritte der „Induktor". Beispielsweise wird As_2O_3 von $HBrO_3$ nur dann oxydiert, wenn noch ein als Induktor fungierendes Reduktionsmittel, z. B. SO_2, anwesend ist. Die Reaktion verläuft dann wahrscheinlich über die Zwischenstufe $HBrO_2$ nach den Gleichungen:

$$HBrO_3 + SO_2 = HBrO_2 + SO_3$$
$$HBrO_2 + As_2O_3 = HBr + As_2O_5.$$

Oder ein anderes Beispiel wären die bekannten, sehr häufigen, namentlich von Manchot[3]) studierten induzierten Oxydationen mit Ferrosalz, bei denen neben der Oxydation des Akzeptors die Oxydation des zweiwertigen Eisens Fe^{II} über die Zwischenstufe Fe^{V} zu Fe^{III} zu erfolgen scheint; der Verlauf entspräche dann den Gleichungen:

$$HBrO_3 + Fe_2O_2 = HBr + Fe_2O_5$$
$$Fe_2O_5 + As_2O_3 = Fe_2O_3 + As_2O_5.$$

In allen diesen Fällen erinnert die Funktion des Induktors dadurch, dass er die an und für sich nicht oder eventuell nur langsam verlaufende Reaktion zwischen Aktor und Akzeptor in Gang bringt, an die Funktion der Katalysatoren; der wesentliche Unterschied besteht aber darin, dass der Induktor bei seiner Betätigung mit verbraucht wird.

Für uns ist nun hier folgendes vor allem von Interesse: bei man-

[1]) Zeitschr. f. physik. Chemie **34**, 248 (1900) u. **47**, 127 (1904).
[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **42**, 641 (1903) u. **46**, 777 (1903).
[3]) Ber. d. d. chem. Ges. **34**, 2479 (1901) u. Lieb. Ann. **325**, 93 u. 105 (1902).

chen Reaktionskoppelungen liegen die Verhältnisse so, dass die Reaktion zwischen Aktor und Akzeptor gar nicht freiwillig erfolgen kann, sondern nur unfreiwillig, d. h. unter Zufuhr von Energie, und dass diese unfreiwillige Reaktion durch die Koppelung — und nach Ostwald eben allein durch die Koppelung — ermöglicht wird, indem die freie Energie der durch die Koppelung entstehenden Reaktionszwischenstufe für die Umwandlung des Akzeptors ausgenützt wird. So reicht z. B.[1]) die bei der Reduktion von $HBrO_3$ zu HBr freiwerdende Energie nicht aus, um As_2O_3 zu As_2O_5 zu oxydieren; diese Oxydation wird aber durch den Übergang von Fe_2O_5 in Fe_2O_3 erzwungen.

Nach diesem Prinzip ist vielleicht die Verwirklichung mancher unfreiwilliger Reaktionen, welche in Organismen vorkommen, als durchführbar zu denken. Da sich genaueres darüber noch nicht sagen lässt, so will ich die energetischen Verhältnisse bei diesen Koppelungen hier auch nicht noch ausführlicher behandeln[2]). Man wird aber sowohl für die synthetischen Prozesse wie auch vor allem für die organischen Verbrennungen an die Verwendung dieses Prinzips der Reaktionskoppelung zu denken haben.

Die Lichtenergie.

Dass nun, abgesehen von der Erzwingung unfreiwilliger Reaktionen durch Koppelung, auch durch Lichteinfluss die freie Energie eines chemischen Systems vermehrt werden kann, daran habe ich bereits früher erinnert. Man kann sich diese Arbeitsfähigkeit des Lichtes vielleicht durch folgendes Beispiel am klarsten machen: Silber und Chlor vereinigen sich im Dunkeln vollständig zu Chlorsilber, welches dem Gleichgewichtszustand des Systems Silber + Chlor entspricht. Dieses Gleichgewicht verwandelt in bekannter Weise das Licht in ein Ungleichgewicht, indem es umgekehrt $AgCl$ in Cl_2 und Ag (resp. Ag_2Cl) spaltet, und wie jedes Ungleichgewicht, so vermag auch dieses Arbeit zu leisten. Belegt man z. B. zwei Metallplatten mit Chlorsilber, taucht sie in einen Elektrolyten, verbindet die Platten durch einen Draht und belichtet die eine Platte, während man die andere im Dunkeln hält, so fliesst ein „photoelektrischer“ Strom in dem Sinne, dass er das Ungleichgewicht aufzuheben sucht[3]). Prinzipiell gleichartig ist der von Luther und Weigert[4]) studierte Vorgang der photochemischen Umwandlung von

---

[1]) Luther u. Schilow, Zeitschr. f. physik. Chemie **46**, 777 (1903).

[2]) Siehe näheres bei Luther, Zeitschr. f. physik. Chemie **34**, 488 (1900) u. **36**, 385 (1901).

[3]) Becquerel, Compt. rend. de l'Acad. **9**, 145 u. 561 (1839). Nach Luggin, Zeitschr. f. physik. Chemie **14**, 385 (1894) u. **23**, 577 (1897).

[4]) Zeitschr. f. physik. Chemie **51**, 297 (1905).

Anthracen in Dianthracen; hier handelt es sich aber insofern um noch übersichtlichere Verhältnisse, als der behandelte Vorgang sich ganz und gar im homogenen System abspielt. Wird eine Lösung von Anthracen in siedendem Phenetol oder Anisol mit einer konstanten Lichtquelle bestrahlt, so verwandelt sich das Anthracen bis zu einem bestimmten Gleichgewicht mit dem Ausgangsstoff in Dianthracen, das bei Wegnahme der Lichtquelle sich wieder völlig in Anthracen zurückbildet[1]). Das bei der Belichtung entstehende Gleichgewicht ist natürlich kein echtes (S. 422), sondern ein Gleichgewicht, welches ganz nach Art der dynamischen Gleichgewichte stets arbeitsfähig ist nach Massgabe seines Abstands vom echten Gleichgewicht, und welches natürlich nur der konstanten Zufuhr der Lichtenergie seine Existenz verdankt.

Gehen wir nun zu den photochemischen Prozessen über, welche sich in den Organismen abspielen, so können wir die verbreitetste photochemische Reaktion, die Photosynthese der Kohlenhydrate in den grünen belichteten Pflanzen, direkt mit den genannten unorganischen Vorgängen vergleichen. Hier wird das Gleichgewicht Kohlensäure + Wasser unter Verbrauch von Lichtenergie in das arbeitsfähige Ungleichgewicht Kohlenhydrat + Sauerstoff verwandelt, das im Dunkeln wieder zum Ausgangspunkt zurückkehrt. Komplizierter liegen die Verhältnisse hier nur deshalb, weil das Licht allein mit Hilfe des Chlorophylls, resp. sogar des in lebende Zellen eingeschlossenen Chlorophylls seine Arbeit verrichten kann. Über die sonstigen bekannten Einflüsse des Lichtes auf das Verhalten der Organismen, deren Zahl ungemein gross ist, ist an dieser Stelle nicht viel zu sagen. Meistens handelt es sich bei Pflanzen und Tieren um Einflüsse auf das Wachstum und die Bewegung. Ob diese Einflüsse aber auf photochemische Reaktionen zurückzuführen sind, in denen die freie Energie des Systems vermehrt wird, oder ob es sich um den weit häufigeren Fall von Lichtwirkung handelt, bei dem das Licht, genau wie ein Katalysator, eine dem Gleichgewicht zustrebende Reaktion beschleunigt, also die freie Energie gerade umgekehrt schneller verschwinden macht (einen Fall der Art siehe S. 392), darüber ist gegenwärtig nichts bestimmtes zu sagen.

Die Wärmeenergie.

Fragen wir nach noch weiteren Mitteln, welche den Organismen zu Gebote stehen, um unter gewöhnlichen Verhältnissen unfreiwillige chemische Vorgänge herbeizuführen, so liesse sich vielleicht noch erwägen, ob nicht durch den lebhaften lokalen Ablauf mancher exother-

[1]) Siehe auch die Versuche von Marckwald über „Phototropie“ von Chinochinolinchlorid und Tetrachlorketonaphtalin, Zeitschr. f. physik. Chemie **30**, 140 (1899) u. Biltz, ebenda **30**, 527 (1899).

mer Reaktionen in den Zellen in einzelnen Bezirken derselben zeitweise so viel Wärme angehäuft werden könnte, dass allein die Temperaturerhöhung andere Reaktionen, welche bei niedrigerer Temperatur exotherm verlaufen, umzukehren vermag, so dass sie nun den endothermen Gang nehmen. Man mag einwenden, dass entsprechende beträchtliche Temperaturerhöhungen niemals thermometrisch oder thermoelektrisch nachgewiesen sind; indessen ist die Möglichkeit solcher lokaler starker Erwärmungen sicher nicht zu bestreiten[1]), und der Mangel ihres Nachweises könnte auf Rechnung der groben Gestalt der Instrumente gesetzt werden.

Wenn demnach ein Einfluss der Wärme in dem eben genannten Sinn nicht sicher hingestellt werden kann, so möchte ich doch hier noch die Bedeutung der Wärme in einem anderen Sinn zur Sprache bringen und damit auf eine früher angeschnittene Frage zurückkommen, nämlich auf die Frage nach den Mitteln, mit denen im Organismus möglichst rasch freie Energie disponibel gemacht werden kann (siehe dazu S. 431). Das Hauptmittel dafür sind ja unzweifelhaft die Fermente. Dazu kommt dann aber als nächstwichtiges Moment die Temperaturerhöhung; denn auch durch diese werden die chemischen Reaktionen beschleunigt, und zwar ganz erheblich.

Einfluss der Temperatur auf die Geschwindigkeit der Reaktionen im Organismus.

Setzen wir als Mass der Reaktionsgeschwindigkeit den Geschwindigkeitskoeffizienten k, so ist die Zunahme der Geschwindigkeit durch Steigerung der Temperatur etwa bei der Umwandlung von in Wasser gelöster Dibrombernsteinsäure in Brommaleïnsäure und Bromwasserstoff nach der Gleichung:

$$COOH.(CHBr)_2.COOH = COOH.CH.CBr.COOH + HBr$$

durch die folgenden k-Werte (nach van't Hoff)[2]) repräsentiert:

t	k	t	k
15°	0·00000967	70·1°	0·00169
40°	0·0000863	80°	0·0046
50°	0·000249	89·4°	0·0156
60·2°	0·000654	101°	0·0318

Die Tabelle zeigt, dass eine Temperatursteigerung um 10° die Reaktionsgeschwindigkeit fast verdreifacht.

Diese Beschleunigung ist nun keineswegs charakteristisch für die hier gerade angeführte Reaktion, sondern ganz allgemein findet man, dass

[1]) Siehe dazu: Cremer, Zeitschr. f. Biol. **46**, 77 u. 101 (1904).

[2]) Vorlesungen, Heft 1, 223.

fast immer über ein Temperaturintervall von 10° hin der Geschwindigkeitsfaktor auf das Doppelte bis Dreifache wächst.

Wir haben diese von van 't Hoff aufgestellte Regel schon früher (S. 393 und 407) besprochen, und es zeigte sich, dass sie auch für eine grosse Zahl von enzymatischen Reaktionen gültig ist. Gehen wir nun von den enzymatischen Einzelreaktionen zu den Reaktionssystemen mit Enzymkomplexen über, d. h. zu den Organismen, so finden wir auch dort die van 't Hoffsche Regel, wenigstens innerhalb gewisser Grenzen, geltend.

Die folgende Tabelle z. B. enthält nach den Versuchen von Clausen[1]) die Kohlensäuremengen in Milligrammen, welche bei verschiedenen Temperaturen von 100 g Lupinenkeimlingen, Weizenkeimlingen und Syringablüten in einer Stunde abgegeben werden, und die Quotienten der Mengen, die einem Temperaturintervall von 10° entsprechen:

t	Lupinenkeimlinge		Weizenkeimlinge		Syringablüten	
0°	7·27	} 2·5	10·14	} 2·8	11·60	} 2·5
10°	18·11	} 2·4	28·95	} 2·1	30·00	} 2·6
20°	43·55		61·80		78·85	
30°	85·00		100·76		108·00	
40°	115·90		109·90		176·10	
50°	46·20		63·90		152·80	

Danach ergibt sich hier im Mittel eine Steigerung des Stoffwechsels um das 2·5fache, also die Wiederholung der verbreiteten Gesetzmässigkeit, auch wo es sich nicht um eine einzelne Reaktion, sondern um ein kompliziertes Reaktionssystem handelt[2])!

Noch auffälliger ist die Souveränität des Gesetzes, wenn man findet, dass man bei in Entwicklung begriffenen tierischen Organismen ein bestimmtes Entwicklungsstadium sozusagen als Reaktionsprodukt ansehen kann, welches je nach der Temperatur, bei der die Entwicklung erfolgt, mit einer Geschwindigkeit erreicht wird, die nach dem allgemeinen Temperaturgesetz im voraus berechnet ist. Oscar Hertwig[3]) untersuchte den Einfluss der Temperatur auf die Entwicklung des eben befruchteten Eies von Rana fusca und Rana esculenta. Durch die Aus-

[1]) Landwirtschaftl. Jahrbücher **19**, 893 (1890), zit. nach Cohen, Vorträge über physik. Chemie 1901, 42.

[2]) Über weitere ähnliche Einflüsse auf den Chemismus von Pflanzen siehe: Kanitz, Zeitschr. f. Elektrochemie **11**, Nr. 42 (1905) u. Herzog, ebenda Nr. 46 (1905).

[3]) Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgesch. **51**, 319 (1898).

bildung auffälliger Vorsprünge, Vertiefungen oder Falten an der äusseren Gestalt ist hier die Erreichung eines bestimmten Entwicklungsstadiums gut markiert. Solch ein Stadium ist z. B. gekennzeichnet durch die Gastrulaform, bei der der Urmund eben zum Ring geschlossen ist, oder durch die embryonale Form, an der gerade das Medullarrohr sich geschlossen hat, und an dessen Kopfende die Haftnäpfe angelegt sind, oder durch die 9 mm lange Form, an der eben als erste Anlage des Kiemendeckels eine quere Hautfalte aufgetreten ist. Hertwig fand, dass die verschiedenen markanten Entwicklungsprodukte in dem Temperaturintervall von 6—24° umso rascher erreicht werden, je höher die Temperatur ist, dass also die Entwicklungsgeschwindigkeit mit der Temperatur wächst, und zwar gerade in demselben Masse, wie auch die Kohlensäureproduktion bei den Pflanzen oder der Umsatz in irgendwelchen einfachen chemischen Systemen. Die folgende Tabelle enthält die Resultate, die Hertwig bei der Beobachtung von sieben verschiedenen Entwicklungsstadien bekam[1]); die Zahlen bedeuten die Entwicklungsgeschwindigkeiten bei den verschiedenen Temperaturen im Vergleich zu der bei 6°, die gleich 1 gesetzt ist. Man sieht, wie durch eine Steigerung der Temperatur um 10° wieder die Geschwindigkeit verdoppelt bis verdreifacht wird:

t	Stad. 1	Stad. 2	Stad. 3	Stad. 4	Stad. 5	Stad. 6	Stad. 7
6°	1·0	1·0	1·0	1·0	1·0	1·0	1·0
10°	1·2	1·4	1·4	1·5	1·6	1·6	1·8
15°	2·4	2·3	2·25	2·4	2·8	3·0	3·5
20°	3·9	4·7	4·5	4·6	5·3	5·5	6·0
24°	4·95	5·6	6·0	6·0	7·0	7·0	7·5

Ähnliches gilt auch für die Entwicklung der Eier von Seeigeln und Fischen[2]). Endlich sprechen viele Untersuchungen über die Bedeutung von Wärme und Kälte für die Metamorphose von Insekten ebenfalls für den gleichen Temperatureinfluss auf die Entwicklung[3]).

Es ist aber fast selbstverständlich, dass bei organischen Gebilden Temperatursteigerung nicht ad infinitum auch die Reaktionsgeschwindigkeit steigert. Denn es braucht kaum gesagt zu werden, dass die lebens-

[1]) Nach einer Umrechnung von Cohen, Vorlesungen über physik. Chemie 1901, 45.

[2]) Abegg, Zeitschr. f. Elektrochemie **11**, Nr. 33 (1905) u. Herzog, ebenda, Nr. 46 (1905).

[3]) Siehe: Merrifield, Reprints form the Proceed. of the Entomolog. Soc. London 1889. Weismann, Zool. Jahrb. 8 (1895).

wichtigen Eiweisskörper ja grösstenteils bei höheren Graden koagulieren. Aber auch die Empfindlichkeit der Stoffwechselregulatoren, der Fermente, gegen Wärme ist bekannt, und diese Empfindlichkeit hängt sicherlich mit dem kolloidalen Charakter der Fermente zusammen, demzufolge sie sich in ihren Lösungen stetig verändern — ein Vorgang, welcher früher als „Altern" beschrieben wurde (S. 225, auch S. 237) — und umso rascher sich verändern, je höher die Temperatur (siehe auch S. 402). Es ist also aus mehr als einem Grunde zu begreifen, dass die vorher besprochene Kohlensäureproduktion der Pflanzenkeimlinge und Blüten schon oberhalb 25° nicht mehr so durch weitere Erwärmung gesteigert wird, wie es dem allgemeinen Gesetze entspricht, und dass oberhalb 40° sogar die scheinbar paradoxe Erscheinung hervortritt, dass Wärmezufuhr die Reaktionsgeschwindigkeit herabsetzt (siehe die Tabelle S. 441)[1]). Oft werden aber tierische und pflanzliche Organismen auch schon durch Temperaturen in kurzer Zeit geschädigt, bei denen die Eiweisskoagulation noch lange nicht in Betracht kommt, und auch wohl die Funktion der Fermente noch kaum geschädigt wird. Es gibt ja Pflanzen, die schon bei einer Steigerung ihrer gewöhnlichen Umgebungstemperatur auf 20° umkommen und, wenn wir auch den Einfluss der Erniedrigung der Temperatur unter die Norm mit diskutieren wollen, Pflanzen, die unterhalb von + 1 bis 3° zugrunde gehen[2]), also dann, wenn an Gefrieren noch gar nicht zu denken ist. In diesen Fällen müssen wir die Verlangsamung der Lebensprozesse bis zu ihrem Aufhören wohl mit einem anderen, schon früher erwähnten Einfluss der Temperatur als mit dem auf die Reaktionsgeschwindigkeit in Beziehung bringen; nämlich mit dem Einfluss auf das chemische Gleichgewicht (siehe S. 377).

Einfluss der Temperatur auf die chemischen Gleichgewichte im Organismus.

van't Hoffs Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht sagt aus, dass „steigende Temperatur das unter Wärmeabsorption gebildete System, fallende Temperatur das unter Wärmeabgabe gebildete begünstigt" (S. 378). Ist dieses Prinzip auf die Verhältnisse in den Organismen zu übertragen, dann müsste, da wir es bei ihnen mit Systemen zu tun haben, die unter Wärmetönung arbeiten, jede Temperaturänderung das Gleichgewicht der Stoffe in ihnen verschieben. Dann könnte man es aber auch begreifen, wenn unter Umständen solche Verschiebung die ganze Verkettung und gegenseitige Abstimmung vielfacher Reaktionen, von der

---

[1]) Siehe zur Erklärung der Abweichungen von der van't Hoffschen Temperaturregel auch Jost, Biolog. Zentralblatt **26**, 225 (1906).

[2]) Siehe: Pfeffer, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl. **2**, 288 ff. (1901).

früher die Rede war, zunichte machte, da ja die Wärmetönung der Einzelreaktionen verschieden, also auch der Einfluss einer Temperaturschwankung auf ihr Gleichgewicht verschieden gross sein muss.

In der Tat existieren Anzeichen dafür, dass durch Wärme- und Kälteeinwirkung ein Gleichgewicht in einem Organismus sich hin und her schieben lässt[1]). Die Umwandlung von Stärke in Zucker ist eine Reaktion, die unter Wärmeabgabe verläuft; Temperaturerhöhung muss den endothermen Vorgang, also die Regeneration der Stärke aus ihren Abbauprodukten, den niederen Kohlenhydraten, begünstigen, Temperatursenkung die Zuckerbildung. Dem entspricht die Zusammensetzung vieler Pflanzenteile, die bald niederer, bald höherer Temperatur ausgesetzt werden. Unterhalb 5° entsteht in Kartoffeln aus Stärke Zucker; erwärmt man die Kartoffel, so wird die Stärke aus dem Zucker regeneriert. Die immergrünen Blätter sind im Winter vielfach frei von Stärke, enthalten jedoch Traubenzucker; bringt man sie ins warme Zimmer, so verschwindet der Zucker, und Stärke bildet sich. Im Herbst bei plötzlichen Abkühlungen färben sich die Blätter rasch rot, weil dann Zucker sich bildet, der nach Overtons Meinung unter dem Einfluss von Licht mit Gerbsäure und anderen Stoffen den roten Farbstoff bildet, dessen Entstehung durch Einstellen der Pflanzen in Lösungen von Invertzucker, von Dextrose und Lävulose, auch Rohrzucker noch begünstigt oder sogar hervorgerufen werden kann; Einstellen in reines Wasser lässt dann die Färbung zurückgehen oder verschwinden.

Sinn der Thermoregulation.

So sehen wir also van 't Hoffs Prinzip auch in den Organismen wirken, und damit werden uns die sonst vielfach unverständlichen Schädigungen durch die maximalen und minimalen Temperaturen begreiflich; es wird uns weiter begreiflich, dass sich vor den gefährlichen Schwankungen der Temperatur die Organismen durch thermoregulatorische Einrichtungen zu schützen suchen, und die höchstdifferenzierten Tiere am meisten, weil in der grossen Reaktionsgeschwindigkeit ihrer Protoplasmakomponenten, die durch Fermente und hohe Temperatur bedingt wird, zwar der unendlich grosse Vorteil der raschen Reaktionsfähigkeit gelegen ist, aber auch die Gefahr, leichter aus dem Gleichgewicht zu kommen als Systeme, deren Komponenten träger reagieren. —

Einfluss von Druck auf die Organismen.

Kehren wir nun noch einmal zurück zu der Frage nach den Mitteln, deren sich die Organismen zur Beschleunigung der Prozesse in ihnen bedienen können! Ausser den beiden eben besprochenen Vorrichtungen, den Katalysatoren und der Wärme, könnte man noch an ein Mittel

[1]) Siehe: Overton, Jahrb. f. wissenschaftl. Botan. **33**, 171 (1899).

denken, das bei vielen einfachen chemischen Reaktionen von grosser Tragweite ist, an die Variierung des Druckes. Allerdings kann dies Mittel nur in ganz beschränktem Masse für unsere Fragen von Bedeutung sein, wie wir gleich sehen werden; aber die Diskussion der Frage ist doch lohnend.

Der Einfluss von Druck auf die Reaktionsgeschwindigkeit in verdünnten Lösungen ist fast gleich Null; die Inversion in einer 20%igen Rohrzuckerlösung mit Hilfe von normaler Salzsäure wird z. B. durch 100 Atmosphären nur um 1% verlangsamt. Nur dann, wenn die Druckänderung auch eine Volumenänderung verursacht, oder wenn beim Reaktionsablauf das Volumen eine Änderung erfährt, nur dann kann ein Einfluss des Druckes sich geltend machen[1]). Da bei verdünnten wässerigen Lösungen aber beides so gut wie gar nicht in Betracht kommt, so kann man die Bedeutung einer Druckvariation für das ganze Gleichgewichtssystem der Protoplasten, das einer verdünnten wässerigen Lösung entspricht, von vornherein negieren.

Ganz etwas anderes ist es, wenn der Druck sich in einem System ändert, in dem eine Gasphase vorkommt, sei es, dass das ganze System aus einem Gase oder einer Gasmischung besteht, sei es, dass neben flüssigen und festen Phasen Gasphasen existieren. Denn, da ein Gasvolumen vom Druck sehr stark abhängig ist, so ändert sich mit dem Druck die Konzentration in dem System, und in dem zweiten Fall nicht bloss in der Gasphase, sondern auch in der flüssigen Phase, in der sich das Gas, nach dem Henryschen Gesetz, dem Druck entsprechend löst. Und mit der Konzentration ändert sich die Reaktionsgeschwindigkeit. Dem zweiten Fall entsprechen die Organismen, wenn man als ein System sie selbst samt ihrem Medium rechnet. Das Medium ist entweder Luft, deren Sauerstoffanteil gelöst an den Stoffwechselvorgängen teilnimmt, oder es ist Wasser, in dem sich der Sauerstoff der Luft entsprechend seinem Partialdruck löst und von da aus sich auf die Organismen verteilt. Wenn wir nun den Einfluss der Druckwirkung in solch einem zusammengesetzten System auf den Stoffwechsel der zu dem System gehörigen Organismen studieren, so sind die Untersuchungen natürlich nicht annähernd von dem allgemeinen Interesse, das die Untersuchung der Beschleunigungen durch Katalysatoren und durch Wärme beanspruchte, weil bei diesen die Beschleunigung sich auf sämtliche chemischen Vorgänge innerhalb der Organismen erstreckte, während die Drucksteigerung nur für die Reaktionen von Bedeutung ist, an denen

[1]) Siehe: van't Hoff, Vorlesungen, Heft 1, 233.

sich der Sauerstoff selbst mitbeteiligt. Aber gerade die Erscheinungen bei dieser speziellen Beeinflussung durch Druck sind, vom Standpunkt der physikalischen Chemie aus betrachtet, sehr merkwürdig.

Einfluss des Sauerstoffdruckes auf die Oxydationen.

Es ist schon lange bekannt, dass viele Organismen das Leben in komprimiertem Sauerstoff nicht vertragen (P. Bert)[1]). Die Kompression an und für sich ist nicht das Schädliche, denn es macht den Organismen nichts, wenn sie unter 10—12 Atmosphären Druck leben, wovon nur eine auf Rechnung von Sauerstoff, und die anderen etwa auf Rechnung von Stickstoff kommen. Sondern es ist speziell der erheblich komprimierte Sauerstoff, welcher schädigt. Die höheren Organismen gehen dabei sonderbarerweise ganz und gar unter den Symptomen des Sauerstoffmangels zugrunde, wie wenn sie sich in einer reinen Wasserstoffatmosphäre befänden. Ganz allmählich entwickelt sich eine Lähmung des Nervensystems, die Atmung verlangsamt sich, und meist sterben die Tiere ruhig, ohne vorausgehende Krämpfe; so verhalten sich z. B. Frösche und Mäuse (Lehmann)[2]); aber auch ausgeschnittene Froschherzen, die für gewöhnlich 24—48 Stunden pulsieren, schlagen unter 10—12 Atmosphären Sauerstoffdruck nur 8—9 Stunden lang. Ferner zeigt sich derselbe schädliche Einfluss bei allen höheren Pflanzen[3]), deren Wachstum und Atmung unter der Pression sich vermindern. Auch manche Bakterien ziehen Sauerstoff von niederem Druck dem komprimierten vor (Engelmann)[4]). Natürlich muss die Verdichtung ein gewisses Mass überschritten haben, ehe die Schädigung beginnt. Schwache Kompressionen sind indifferent oder wirken sogar manchmal bei Pflanzen wachstumsbeschleunigend[5]), wie man es wohl, der grösseren Dichte des reagierenden Sauerstoffs entsprechend, von vornherein erwarten sollte.

Hier haben wir also ein ähnliches Paradoxon vor uns, wie vorher, als wir die Verlangsamung des respiratorischen Gaswechsels bei Pflanzen durch Temperatursteigerung beobachteten.

Die Verlangsamung der Verbrennungen im Organismus unter hohen Sauerstoffdrucken ist nun keine Erscheinung, die an die Lebensprozesse gebunden ist, sondern kommt auch sonst vor unter einfachen Verhältnissen, bei denen man den Vorgang messend verfolgen kann. Schon Davy wusste, dass Phosphor in reinem Sauerstoff nicht leuchtet; man

---

[1]) La pression barométrique 1878.

[2]) Pflügers Arch. **33**, 173 (1884).

[3]) Siehe: Pfeffer, Pflanzenphysiologie, 2. Aufl. **1**, 548 u. **2**, 132.

[4]) Botanische Zeitung 1882, 320. Zitiert nach Ewan, Zeitschr. f. physik. Chemie **16**, 316 (1895).

[5]) Pfeffer, Pflanzenphysiologie **2**, 132.

muss den Sauerstoff mit einem anderen Gas oder in der Luftpumpe verdünnen, damit der Phosphor in ihm verbrennt. Ähnlich ist es mit dem Wasserstoff; Mitscherlich[1]) fand, dass er sich bei Sauerstoffzumischung in einem Kolben unter 760 mm Druck bei 609° entzündete, unter 365 mm Druck schon bei 546°; die Reaktionsgeschwindigkeit zwischen den beiden Gasen war durch die Druckerniedrigung also gesteigert. Ein gutes Beispiel für die Verzögerung der Oxydation durch Druck ist auch ein Experiment von van de Stadt[2]) mit Phosphorwasserstoff und Sauerstoff. Beide reagieren in einem verschlossenen Gefäss bei höherem Druck langsam miteinander; die durch den Umsatz verursachte Druckabnahme führt aber zum Schluss plötzlich zu explosiver Vereinigung:

Zeit in Stunden	Druck	Druckabnahme per Stunde	Zeit in Stunden	Druck	Druckabnahme per Stunde
0	765		21	696·5	
2	757	4·0	25	685·5	2·8
8	737	3·3	31	665	3·4
12	724	3·2	34	655	3·3
			Explosion		

Am vollständigsten geben die Bedeutung der Druckvariation wohl die Versuche von Ewan[3]) wieder, der die Geschwindigkeitskonstanten der Reaktionen zwischen Phosphor und Sauerstoff einerseits und zwischen Acetaldehyd und Sauerstoff andererseits mass. Die Reaktion zwischen Phosphor und Sauerstoff lässt sich von 0—70 mm Druck durch die Gleichung:

$$-\frac{dp}{dt} = kp^{1/2} \ln \frac{P}{P-p'}$$

darstellen, in der $-\frac{dp}{dt}$ die Abnahme des Sauerstoffdruckes p, P den Gesamtdruck von Sauerstoff und Phosphordampf, p' den Partialdruck des Phosphordampfes und $\ln \frac{P}{P-p'}$ einen Faktor bedeutet, der die von der verschiedenen Verdampfungsgeschwindigkeit des Phosphors bei verschiedenem Druck herrührenden scheinbaren Unregelmässigkeiten im Reaktionsverlaufe erklärt und beseitigt. Die Geschwindigkeit ist also

---

[1]) Ber. d. d. chem. Ges. **26**, 399 (1893).

[2]) Zeitschr. f. physik. Chemie **12**, 322 (1893). Zitiert nach van't Hoff, Vorlesungen, Heft 1, 239.

[3]) Zeitschr. f. physik. Chemie **16**, 315 (1895).

bei niederen Drucken proportional der Wurzel aus dem Sauerstoffdruck, was (nach S. 168) auf eine Reaktion mit den Sauerstoffatomen, nicht mit den Molekülen hindeutet. Von 70 mm Druck ab wächst k dann langsamer, als der Theorie entspricht, die Geschwindigkeit erreicht ein Maximum und sinkt von da ab, bis bei ca. 200 mm die Reaktion zum Stillstand kommt. Ähnlich ist es mit dem Acetaldehyd: bis zu 450 mm steigt die Oxydationsgeschwindigkeit, bei 530 mm ist sie bereits Null.

Eine Erklärung für all diese Prozesse fehlt; ist sie gefunden, dann sind vielleicht auch die analogen Vorgänge bei den Organismen zu begreifen, obgleich das allerdings nicht sicher ist; denn man darf nicht vergessen, dass eine Reihe von Oxydationen von dem Einfluss des Sauerstoffdruckes frei ist; z. B. Pyrogallussäure oder Ferrosulfat werden durch komprimierten Sauerstoff ebenso gut oxydiert wie durch verdünnteren[1]). —

Soviel von diesen Vorgängen, soweit die physikalisch-chemische Methode an sie heranreicht! Denn bei diesem wie bei den meisten der behandelten Probleme ist sie nur einer von den vielen Schlüsseln, welche uns den Weg zur Erkenntnis erschliessen. Aber vielleicht ist in dem Gesagten doch der Nachweis enthalten, dass die Methode in vielem leistungsfähiger ist als andere, dass das, was Lust erwecken kann, sich ihrer zu bedienen, mehr ist als bloss der Reiz des Neuen; vielleicht dass sie dem oder jenem vorkommt wie ein besonders glücklicher Griff hinein in das Gewirr von Fäden, denen wohl der vielfältige Zusammenhang der Naturprozesse vergleichbar ist, wie ein Griff, der wirklich festhält, und der einen Faden fasst, welcher weiter sich verfolgen lässt, als manche andere, die entgleiten oder nur noch mehr verknoten.

---

[1]) Lehmann, l. c. 178.

Autorenregister.

A.

Abderhalden 70, 384.
Abegg 99, 152, 227, 228, 242, 442.
Abel 121.
Acree 382.
Adami 353.
Albu 299, 432.
Alcock 359.
Alexejeff 252.
Ansiaux 238, 256.
Archangelsky 193.
Armstrong 381, 382, 408, 411.
Arnold 356.
Arrhenius 1, 2, 16, 17, 78 ff., 98, 128, 143, 234, 235, 237, 238, 241, 245, 330, 379, 393.
d'Arsonval 47.
Asher 343, 346, 347.
Askenasy 68.
Austin 266.
Avogadro 12.

B.

Bach 365.
Bachmetjew 41 ff.
Baglioni 337.
Bainbridge 346, 347.
Bamberger 102.
Bancroft 308.
Barbéra 347.
Barcroft 345, 359.
Barlow 343.
Barratt 266, 267, 280, 308.
Barus 205, 218, 248.
Bauer 358.
Bayliss 343.
Bechhold 219, 221, 234, 237, 249, 256, 257, 260, 288, 298.
Beckmann 21, 348.
Becquerel 141, 145, 438.
Beddard 354.
Bellucci 328.
van Bemmelen 215, 216, 233, 254.
Bence 186, 305.
Benson 209.
Bérard 238, 256.
Bernard, Claude 3, 31, 34, 35, 187, 345.
Bernstein 309, 311 ff., 348, 418, 433.
Bert, P. 189, 446.
Berthelot 377, 428.
Berthold 39, 443.
Berthollet 89.
Berzelius 366.
Bethe 278, 281.
Biberfeld 361.
Bidder 341.
Biedermann 270.
Biegelow 403.
Billitzer 203, 212, 213, 224 ff., 243, 245, 248, 288, 298, 306.
Biltz 203, 212, 215, 222, 223, 228, 232, 233, 236, 237, 241, 242, 439.
Bircher-Benner 432.
Blake 201, 225, 247.
Blanchard 75.
Bleibtreu 186.
Blix 433.
Bock 296.
Bodenstein 394.
Bodländer 215, 218, 226, 228, 242, 263, 398.
Bohr 95.
du Bois-Reymond 3, 412.
Bonanni 348.
Bondzynski 355.
de Bonis 362, 363.
Bose 152.
Bottazzi 30, 32, 67, 347, 362.
Boyd 360.
Boyle 11.
Bradford 359, 361.
Brand 348, 349.
v. Brasol 341.
Bredig 87, 115, 119, 195, 205, 369, 374, 380, 387, 390, 395, 401, 405, 416, 419, 426.
Brode 375, 390, 416.
Brodie 359.
Brown 409, 411, 416.
Bruck 237.
Brücke 259, 320, 321.
Bruner 223.
Brunner 398.
Buchner 39, 367.

Budgett 308, 309.
Bugarszky 25, 121. 145, 146, 151, 152, 158, 185, 186, 243.
Bujniwicz 360.
Bunge 25, 297, 299, 300, 350, 385.
Burian 416.
Busch 346, 347.
Bütschli 39, 242, 250, 251, 433.

C.

Chodat 48.
Chrzonszczewsky 351.
Clark 265, 266.
Claussen 441.
Clausius 204.
Clément 388.
Cloetta 355.
Coehn 217, 308.
Cohen 441, 442.
Cohnheim, J. 339, 344, 346.
Cohnheim, O. 121, 123, 321, 323, 324, 335.
Cohnstein 341, 342.
Cooke 345.
de Coppet 43.
Corin 238, 256.
Cremer 280, 311, 382, 440.
Cushny 330, 360, 361.
Cutter 347.
Czapek 283.

D.

Danilewski 384.
Danysz 224.
Dastre 341.
Dauwe 206, 418.
Debray 232.
Dekhuizen 33, 34.
Désormes 388.
Deville 73.
Donders 93.
Dreser 265. 351, 434.
Duclaux 225, 373, 406, 408, 409.
v. Dungern 224, 237.
Durig 337.

E.

Ebstein 357.
Ehrenhaft 204.
Ellinger 347.
Emmerling 381, 382.
Emslander 215, 238.
Engelmann 150, 433, 446.
Engler 365.
Enriques 181.
Erb 123.
Ernst 402.
Errera 63.
Eschenhagen 63.
Euler 240, 242, 245, 397, 404, 406, 408.
Ewan 446.

F.

Falta 297.
Fano 347.
Faraday 76, 79, 83, 84.
Farkas 152.
Federlin 389.
Fels 155, 156.
Fischel 173.
Fischer, A. 48, 197, 251, 296.
Fischer, E. 382, 384.
Fittig 263.
Fletcher 359.
Flusin 169.
Forster 258, 296.
Fraenckel 152, 186.
Frantz 193.
Frazer 9.
Fredericq 31, 32, 34, 336, 337.
Frenzel 322.
Freundlich 215, 219 ff., 238, 248, 288.
Friedemann 219, 221, 228, 234, 237, 288, 298.
Friedenthal 22, 154, 157, 320.
Friedländer 207, 208, 214.
Fuld 406.
v. Fürth 121.

G.

Galeotti 242, 434.
Garrard 242.
Gatin-Gruszewska 201, 203.
Gaule 150.
Gay-Lussac 10, 11.
Geffken 241, 242.
v. Georgievics 233, 236.
Gibbs 209, 238.
Gies 286, 343.
Glaessner 384.
Glendinning 409.
Goldschmidt 394.
Gordon 224, 240, 288.
Gottlieb 355, 359.
Graham 37, 198, 205, 206.
Greeley 281.
Greene 295.
Gréhant 193.
Grützner 266, 275 ff., 355, 356.
Gryns 66, 183, 184.
Guldberg 1, 2, 89, 91, 92, 96, 101, 131.
Gürber 303.
Gurwitsch 70, 351, 352, 418.

H.

Haber 404.
Hall 371.

Hamburger 27, 64, 65, 67, 70, 303, 305, 341, 346.
Hammarsten 432.
Hanriot 383.
Hansen 384.
Hansteen 420.
Hardy 119, 120, 219, 220, 221 ff., 242, 244, 246, 249 ff., 287, 412.
Heald 268.
Hedin 27, 64, 177, 184, 331.
Heidenhain 322, 339 ff., 351 ff.
Helmholtz 3, 83, 213, 315, 423 ff.
Henderson 359.
Henri 31, 32, 167, 222, 228, 368, 373, 408, 409.
Henriques 384.
Henry 189.
Herbst 150, 151, 283, 292, 295, 301.
Hermann 175, 310, 361.
Hertwig, O. 441.
Herzog 380, 407, 408, 411, 441.
Hess 340.
Heydweiller 109.
Hill 381.
Hinkins 382.
His, d. J. 104 ff.
Hittorf 85, 262, 328, 336.
Höber 34, 38, 147, 152, 158, 183, 224, 228, 243, 247, 260, 270, 277, 288, 294, 306, 316, 324 ff., 351 ff., 362, 403.
Hoffmann 121, 129, 145, 241, 296.
van 't Hoff 1, 2, 4, 5, 12, 19, 26, 52, 64, 67, 72, 80, 93, 123, 128, 167, 194, 205, 251, 252, 377, 392, 424, 440, 443.
Hofmeister 175, 241, 255, 272, 274, 277, 281, 384, 414, 415, 417.
Hoitsema 167, 397.
Horn 9.
Howell 295.
Hüfner 94.
Hulett 15, 68.
Huppert 173.
Hušek 367.

I.

Ikeda 401, 405.
Issajew 405.

J.

Jacobson 402.
Jacoby 414.
Jagič 234.
Jennings 308.
Jensen 39.
Jordis 200.
Jost 443.

K.

Kahlenberg 264, 266, 268.
Kanitz 115, 441.
Kastle 383, 403, 406, 408.
Katzenellenbogen 325 ff.
Kaufler 59.
Klebs 160.
Klikowicz 341.
Knoblauch 212.
Knopp 241.
Knüpffer 380, 426 ff.
Kobert 175, 403.
Koch 247.
Kodis 41, 48.
Koelichen 89, 245, 370.
Königsberg 351 ff.
Koeppe 28, 66, 299, 303, 348, 434.
Körösy 333.
Kövesi 324.
Kohlrausch 77, 79, 86, 87, 105, 109, 142.
Koltzoff 70.
Konowalow 202.
v. Korányi 305, 344, 345.
Krieger 123.
Kroenig 261 ff., 328.
Kühl 396.
Küster 115, 235, 236.
Kusmine 347.
Kutscher 384.
Kyes 175.

L.

Lahmann 299.
Lalou 31, 32, 222, 228, 336.
Landerer 68, 341.
Landsteiner 234, 235, 237.
Langbeck 241.
Laqueur 129.
Lawrow 384.
Leathes 341, 342, 344.
Le Blanc 86.
Le Chatelier 232.
Lehmann 446, 448.
Levi 256.
Ley 223.
Lichtheim 344.
Liebermann 25, 121, 145, 146, 243, 404.
Liebig 1, 2, 258, 366.
van Lier 304.
Lillie 260, 290, 291.
v. Limbeck 303.
Lindemann 361.
Lindner 204, 205, 211, 218, 222, 228, 247, 288.
Lingle 269, 295.
Lobmayer 333.
Lobry de Bruyn 205.
Locke 282, 283, 392, 296.
Loeb 150, 151, 266, 267, 269, 283, 285, 286, 289, 291, 292, 293, 295, 308.
Loevenhart 298, 383, 403, 406, 408.
Loew 283, 364, 401.
Loewenherz 194, 394.

Loewi 359, 362, 384.
Loewy 123.
Long 330.
Lottermoser 225.
Loye 341.
Ludwig 3, 61, 353.
Luggin 438.
Lundén 115, 119.
Lunin 297.
Luther 389, 437, 438.

M.

Macallum 201, 317.
Mac Callum 295, 296, 331.
Macdonald 317.
Mc Intosh 241.
Mc Lauchlan 241, 242.
Madsen 234, 236, 237, 238.
Magnus 340, 341, 342, 358, 359, 361.
Manchot 437.
Mansfeld 189.
Marckwald 439.
Mariotte 11.
Massart 64.
Mathews 267, 268, 275ff., 288, 289, 291, 293.
Matruchot 47.
Mayenburg 63.
Mayer 222, 228.
Mayr 281.
Medwedew 373, 406.
Mendel 346.
Menschutkin 396.
Merrifield 442.
Metcalf 55, 209.
Meves 70.
Meyer, H., 191, 193, 360.
Meyer, K., 256, 257.
Michaelis 203.
Michaud 362.
Minkowski 357.
Miolati 328.
Mitscherlich 447.
Molisch 47, 283.
Molliard 47.
Mond 167, 397.
Moore 269.
Morgenroth 235.
Morse 9, 256.
Mousson 46.
Moussu 346, 347.
Mouton 64.
Much 203.
Müller, Joh. 3.
Müller v. Berneck 401, 405.
Müller-Thurgau 41, 45, 48.
Münzer 342.

N.

Nägeli 49, 54, 259, 283, 366.
Nagelschmidt 28.
Nasse 67.
Nathansohn 176, 177, 180.
Neilson 411.
Neisser 219, 221, 222, 228, 234, 237 288, 298.
Nernst 4, 47, 80, 81, 82, 84, 128, 137, 139 141, 143, 155, 168, 169, 170, 200, 214, 232, 242, 280, 309, 313, 330, 394, 398.
Neuberg 299, 432.
Neumeister 412.
Nicol 168.
Nicolaier 357.
Noeggerath 298.
Noguchi 175.
Nolf 347.
Noyes 371.
Nürnberg 385.
Nussbaum 354.

O.

Ober 226, 239.
Oker-Blom 186, 310, 314.
Oppermann 242.
Ostwald, Wilh. 1, 4, 12, 15, 42, 44, 76, 77, 78, 81, 88, 91, 96, 99, 101, 103, 105, 113, 128, 129, 143, 145, 209, 215. 235, 236, 241, 251, 302, 309, 366, 367, 388, 409, 415, 419, 437.
Ostwald, Wolfg. 255, 284, 285.
O'Sullivan 406, 408.
Overton 30, 52, 67, 68, 70, 71, 160, 162, 163ff,, 180, 181, 183, 186, 189. 191ff., 269, 271—275, 293, 294, 296, 301, 308, 325, 338, 361, 382, 444.

P.

Palmaer 128.
Pantanelli 35, 57, 58, 62, 63.
Parnell 168.
Pascheles 248.
Pasteur 283.
Pastucci 175, 176, 177.
Paul 104, 106, 107, 116, 261ff., 267, 328.
Pauli 223, 240, 241ff., 255, 272ff., 288.
Pautinski 355.
Payer 385.
Pemsel 123.
Penard 210.
Perrin 208.
Pfaundler 361.
Pfeffer 5, 7, 8, 10ff., 50, 53, 54, 57, 58, 59, 62, 72, 167, 171, 210, 420, 433, 443, 446.
Pfeiffer 348.

Philipps 359.
Philoche 409.
Pick 224.
Pictet 48, 247.
Picton 204, 205, 211, 218, 222, 228, 247, 288.
Pierce 256.
Planck 137, 152, 158.
Plzák 367.
Posternak 244, 245, 272.
Pottevin 383.
Pregl 355.
Pütter 308.

Q.

Quincke 61, 210, 419.
Quinton 32, 33, 68, 336.

R.

Raehlmann 203.
Ramsay 15, 167, 168, 397.
Ramsden 209, 210.
Ranke 345.
Ransom 175.
Raoult 14, 169.
Raudnitz 401.
Raulin 283.
Rayleigh 204.
Rayman 367.
Reformatsky 256.
v. Regéczy 341.
Reichel 206, 406, 418.
Reid 201, 202, 320, 358.
Reinders 401.
Reuss 211.
v. Rhorer 123, 152, 158, 159, 434.
Rhumbler 39, 443.
Ribbert 360.
Riesenfeld 280, 309, 313.
Ringer 252, 282ff.
Roberts-Austen 168.
Rodier 32.
Röhmann 298, 331.
Römer 203.
Rona 255, 384.
Röntgen 242.
Roth 185, 240, 343, 358.
Rothmund 241, 242.
Roth-Schulz 333.
Rudolphi 98.
Ruschhaupt 361.
van Rysselberghe 51, 63, 179, 180.

S.

Sabattani 40, 41.
Sachs 175, 224.
Sackur 120.
Salaskin 384.
Salessky 155, 156.
Salkowsky 328.
Sand 406.
Sasaki 348.
Sawjaloff 384.
Scheffer 37, 330.
Schepowalnikow 331.
Schilow 415, 437.
Schmidt, A., 354, 356.
Schneider 205, 242.
Schönbein 367, 375, 403.
v. Schröder 255, 337.
van der Schroeff 305.
Schuhmeister 330.
Schulze 220, 223, 225, 243, 287, 288, 412.
Schütz, E. 405.
Schütz, J. 405, 411.
Schwarz 361.
Schwendener 259.
Schwoner 224.
Seemann 384.
Senter 403, 405, 406.
Setschenow 240.
Shields 111, 113, 133, 143, 150, 167, 397.
Siebert 203.
Siedentopf 203.
Sjöquist 121.
Slator 391.
Slotte 241.
Smale 142.
v. Sobieranski 353, 355.
Söldner 349.
Sollmann 361.
Sommer 348.
Spalteholz 251.
Spee 320.
Spiro 123, 206, 233, 238, 241, 242, 247, 248, 255, 406, 418.
Spitzer 150, 402.
Spohr 128, 241, 393.
Spring 218, 223.
Sprung 241.
van de Stadt 447.
Stange 63.
Starling 201, 343, 359, 363.
Stefan 15, 37.
Steiner 241.
Stevens 265.
Stewart 185, 186.
Steyrer 361.
Stodel 222, 228.
Stoeckel 204.
Stoney 83.
Strauss 348.
Sulć 367.
Swellengrebel 48.

T.

Tammann 50, 167, 302, 363, 372, 374, 408.
Tangl 151, 185, 186.

Thacher 346.
Thiselton-Dyer 47.
Thomsen 101, 238.
Thomson 204, 209.
Titoff 402, 403.
Tompson 406, 408.
Traube, J. 76, 177.
Traube, M. 8. 14, 50, 167.
Trautz 391.
Trevor 113, 128.
Trübsbach 202.
True 264, 266, 268.
Tschermak 316.
Tswett 59.

V.

Vanino 204.
Vella 331.
Verworn 39, 364, 433.
Virchow 150.
Voigtländer 256.
Voit 358.
de Vries 35, 50, 51, 55, 56, 70, 72, 160.

W.

Waage 1, 2, 89, 91, 92, 96, 101, 131.
Wagner 241, 391.
Walbum 237.
Walden 167, 302, 303. 318.
Walker 111, 115.
Wallace 330.
Walton 387, 390.
Wassermann 237.
Weigert 438.
Weinmayr 419.
Weismann 442.
Whetham 220, 226.
Whitney 201, 225, 238.
Wiedemann, G. 211.
Wijs 143.
Wild 365.
Wilke 419.
Wilsmore 140, 267.
Winkelblech 115, 119.
Winogradsky 283.
v. Wittich 351.
Wolff 205.
Wys 397.

Y.

Yasuda 64.

Z.

Zacharias 233.
Zangger 237.
Zaleski 385.
Zawidski 55, 209.
Ziegler 256, 257.
Zsigmondy 203, 206, 208, 239, 298.
Zuntz 123.
Zunz 384.

Sachregister.

A.

Abkühlungsgeschwindigkeit 44.
Additive, Eigenschaften 75.
Adsorption 214, 232 ff.
— und Katalyse 397, 400, 411.
Adsorptionskoeffizient 215.
Affinität, chemische 425.
Affinitätskonstante 96.
Aktive Masse 88.
Aktor 437.
Aktuelle Ionen 100.
Akzeptor 365, 437.
Albuminiumsalze 121, 146.
Alkaleszenz 146.
— -Optimum bei Fermenten 402.
Alkaloide, Permeabilität für 164.
Altern der Kolloide 225, 443.
Amikronen 203.
Amphotere Elektrolyte 115.
Anatonose 63.
Antagonistische Ionenwirkungen bei Kolloiden 229, 246.
— — bei Organismen 285 ff.
Antitoxin-Toxin-Reaktion 224, 237.
Arbeit, osmotische 13, 135, 434.
—, maximale 423.
Arbeitsfähigkeit chemischer Systeme 422.
Auflösungsgeschwindigkeit 399.
Aussalzen 240.
Autokatalyse 409.
Autoxydation 365.
Azidität 146.
— des Harns 157.

B.

Bakterien, osmotischer Druck 47.
Basen, Giftwirkung 267.
—, schwächste 99, 195.
—, Stärke 96, 195.
Becquerel-Kette 141.
Beweglichkeit, elektrolytische 86.
Bewegungen der Pflanzen 5.
Bimolekulare Reaktion 131.
Binäres Gemisch 76.
Binnendruck 15, 242.
Biogen 364.
Blut der Meerestiere 30.
— — Selachier 30, 31, 337.
— — Süsswassertiere 30, 32, 337.
— — Teleostier 30, 32, 339.
—, Gefrierpunkt 27, 30.
—, Hydroxylionen 151.
—, Leitfähigkeit 185.
—, osmotischer Druck 24, 27.
—, Reaktion 151.
Blutkörperchen, Hämoglobinaustritt 64.
—, Ionenpermeabilität 303.
—, Kataphorese 260, 305.
—, Leitfähigkeit 185.
—, osmotischer Druck 64 ff.
—, Permeabilität 183.
—, Resistenz 65.
—, Volumen 66, 70, 186.

D.

Dampfdichte, abnorme 72, 102.
Dampfdruck und osmotischer Druck 16.
— des Eises 21.
— von Gallerten 254.
Dampfdruckserniedrigung 16.
Darmbewegungen, Einfluss der Salze 295.
Darmsaftsekretion, Einfluss der Salze 296, 331.
Deplasmolyse 64.
Desinfektion durch Elektrolyte 261 ff., 328.
Dielektrizitätskonstante und Ladung von Suspensionen 217.
Diffusion 36.
— der Elektrolyte 84, 329.
— — Enzyme 418.
— — Kolloide 205.
— durch Gallerten 256.
— — Membranen 206, 331.
Diffusionsgeschwindigkeit 36, 37.
— bei heterogenen Reaktionen 398, 406.
— der Ionen 84 ff.
— und Temperatur 400.
Diffusionskonstante 36, 329.
Diffusionspotential 84.
Dissoziierende Kraft von Lösungsmitteln 171.
— — des Wassers 171, 396.
Dissoziation der Elektrolyte 80.

Dissoziation der Gase 73, 378.
— — Salze 74.
— des Wassers 108, 142.
— in Stufen 103, 112.
— und Temperatur 378.
Dissoziationsgrad 73.
Dissoziationskonstante 96.
— als Affinitätsmass 96.
— des Wassers 109, 142.
Dissoziationswärme 101, 378.
Diurese 359 ff.
—, Einfluss von Salzen 296, 359.
Doppelschicht, elektrische 213.
Druck und Reaktionsgeschwindigkeit 445.
Drüsentätigkeit 347ff., 434.

E.

Eigendruck, osmotischer 33, 337.
Eiweiss, als amphoterer Elektrolyt 119.
—, elektrische Ladung 243.
—, Fällung 240.
—, Hitzekoagulation 238, 256.
—, Ionenbindungsvermögen 145, 243, 298.
—, Laugenbindungsvermögen 120.
—, Löslichkeit in Laugen und Säuren 120, 246.
—, osmotischer Druck 25, 201.
—, Säurebindungsvermögen 120.
Elastizität der Zellmembran 57, 68.
Elektive Fähigkeiten 160.
Elektrochemie 135 ff.
— und Thermodynamik 426.
Elektroden, Potentiale 137.
—, umkehrbare 138.
—, Wasserstoff- 142.
Elektroendosmose 211.
Elektrolyse 82.
Elektrolyte 76.
—, amphotere 115.
—, Diffusion 84, 330.
—, Löslichkeit 102.
—, schwächste 202.
—, starke 98.
Elektrolytische Beweglichkeit 86.
— Dissoziation 80.
Elektrolytischer Lösungsdruck 138.
— — und Giftwirkung 267.
— — —, physiologische Wirksamkeit 288, 290.
Elektromotorische Kraft, Berechnung 135 ff.
— — durch Diffusion 84.
— —, Membran als Sitz einer 305.
Elektronen 83.
Elektroneutralität 83.
Endosmometer 7, 14.
Energie, freie, und Affinität 425.
— — — chemisches Gleichgewicht 368, 424.
— — — galvanischer Elemente 426.
Energie, gebundene 423.
Energiewechsel 422 ff.
Entmischung 251 ff.
Entwicklungsgeschwindigkeit und Temperatur 441.
Enzyme 364 ff.
— und Stoffwechsel 413 ff.
Erregbarkeit und Kolloidbeschaffenheit 273 ff.
Esterkatalyse 129, 241, 245.
Esterverseifung 130, 194.

F.

Faktor, van 't Hoffscher 72.
Färbung, vitale 172, 326 ff., 351 ff.
Fermente 364 ff.
—, Einfluss der Menge 405.
—, Erklärung der Wirkung 386 ff.
—, intrazelluläre 413 ff.
—, spezifische Wirkung 392, 393.
—, Stoffwechsel und 413 ff.
—, Synthesen durch 376, 381 ff.
—, Vergiftung 403.
—, Zusammenwirken mehrerer 415.
Fixierung von Geweben 67, 171.
Flüssigkeitspotentiale 137.
Freie Energie 423.
Freiwillige Reaktionen 377.
Froscheier, Entwicklung 441.
Fundulseier 285 ff.

G.

Galle, osmotischer Druck 348, 349.
Gallerten 249 ff.
—, chemische Reaktion in 256.
—, Diffusion in 256, 418.
Galvanotropismus 308.
Gaselektroden 142.
Gasgesetze 11.
Gasketten 142.
Gaskonstante 12.
Gefrierpunktserniedrigung 20.
Gefriertemperatur bei Meerestieren 30.
— — Pflanzensäften 34.
— — Süsswassertieren 34.
— des Blutes 27.
— der Lymphe 344.
— — Organe 40.
— — Sekrete 347.
— — Zellen 39 ff.
— und Kapillarität 46.
— — osmotischer Druck 20.
— — Unterkühlung 22, 42.
Gel 250.
Gelatine, Quellung 249 ff.
Gerüstsubstanz der Zellen, Volumen 70.
Geschwindigkeitskonstante 126.
— und Katalysator 369.

Gesetz von Faraday 84.
Gewebespannung 340.
Gleichgewicht, bewegliches 378, 427, 428, 443.
—, chemisches 90.
—, dynamisches 366, 412, 420 ff.
—, falsches 371 ff.
— und freie Energie 368, 423 ff.
— — Katalyse 368 ff.
— — Temperatur 377, 428.
— — Wärmetönung 377, 428.
Gleichgewichtskonstante 91.
Glycerosole 224.
Glykosurie, Einfluss von Salzen 296.

H.

Hämase 403.
Hämatokrit 66.
Hämoglobin, Gleichgewicht mit Oxyhämoglobin 93.
Hämolyse 175.
Haptogenmembranen 210.
Harn, Azidität 157.
—, Bildung 351 ff.
—, osmotischer Druck 348 ff.
Harnsäure und ihre Salze 104 ff.
Hauptsatz, erster 315, 422.
—, zweiter 315, 422.
Herz, Einfluss der Salze 295.
Heterogene Systeme, Reaktion in 394 ff.
Homoiosmotische Tiere 32.
— —, Osmoregulation bei 337.
Hydratbildung in Lösungen 16, 208, 241, 242.
Hydrogel 250.
Hydrolyse 74, 109 ff., 118, 120, 132.
—, Messung der 132.
Hydrosol 224.
Hydroxylionen des Blutes 151.
—, Messung 130 ff., 134, 143.
—, physiologische Bedeutung 149, 267.
Hypertonische Lösungen 51.
Hypotonische Lösungen 51.
Hysteresis bei Kolloiden 225, 237, 254, 443.

I.

Immunkörper, Reaktion der 224, 233 ff.
Impfen bei Unterkühlung 42.
Indikatoren 113, 155.
Induktor 437.
Inneres Salz 115.
Inversion 125, 241, 245.
Ionen 76, 79.
—, aktuelle 100.
—, antagonistische Wirkungen 229, 246, 285 ff.
—, Bindung durch Eiweiss 145, 243, 298.
—, komplexe 261.
Ionen, Konzentrationen, Messung der 135 ff.
—, Ladung der 84, 231.
—, Nachweis der freien 81 ff.
—, Permeabilität für 171, 301 ff.
—, potentielle 100.
—, Überführungszahl 85.
—, Wanderungsgeschwindigkeit 85.
Ionenalkaleszenz 146.
Ionenazidität 146.
Irreversible Reaktionen 92.
Isoelektrisches Verhalten 226.
Isosmotische Lösungen 13, 50.
Isotonische Lösungen 13, 50.
Isotonischer Koeffizient 71.

K.

Kapillarität und osmotische Spannung 46, 59.
Katalase 401.
Katalysatoren 366 ff.
Katalyse 366 ff.
— durch Zwischenreaktion 388 ff.
— in heterogenen Systemen 394.
— in homogenen Systemen 386.
— in kolloidalen Systemen 400.
—, negative 403.
—, periodische 418.
— u. chemisches Gleichgewicht 368 ff., 391.
Kataphorese 211.
— von Blutkörperchen 305.
— von Zellen 260, 308.
Katatonose 63.
Ketten, Theorie der galvanischen 135 ff.
Kochsalzlösung, physiologische 29.
Koeffizient, isotonischer 71.
Kolloide 197 ff.
—, Diffusion 205.
—, elektrische Ladung 210 ff.
—, Fällung 217 ff.
—, hydrophile 208, 239 ff.
—, Membrandiffusion 206.
—, Molekulargewicht 200.
—, physiologische Bedeutung 258 ff.
—, Schutzwirkung der 298.
—, Suspensions- 208, 218.
—, Teilchengrösse 203, 204.
Kolloidale Lösungen 198 ff.
—, elektrische Eigenschaften 210.
—, Filtration 205.
—, Gefrierpunkt 199.
—, Hysteresis 225, 237, 411, 443.
—, Oberflächenerscheinungen 208.
—, optisches Verhalten 202.
—, osmotische Eigenschaften 198 ff.
—, Reibung, innere 206.
—, Ultramikroskopie 203.
—, Viskosität 206.
Komplexe Ionen 261.
Konservierung von Geweben 67, 171.

Konzentrationsgefälle, physiolog. Bedeutung 38.
Konzentrationsketten 135ff.
Kritische Temperatur von Gemischen 202, 251.

L.

Laugen, Giftwirkung 267.
—, Stärke 99.
Leitfähigkeit 77.
—, molekulare 78.
—, spezifische 78.
— von Wasser 109.
Lichtreaktionen 438.
Lipase 383.
Lipoide 173.
Lipoidmembran, künstliche 175.
Lippmann-Phänomen 230.
Löslichkeit der Elektrolyte 102.
— der Harnsäure und ihrer Salze 104.
—, Erniedrigung durch Salze 240.
Löslichkeitsprodukt 103.
Lösungen bei kritischer Temperatur 202, 251.
—, feste 167, 215, 235.
—, isosmotische 13.
—, isotonische 13.
—, Theorie der 5, 12.
Lösungsdruck, elektrolytischer 138.
— — und Giftwirkung 267.
— — und physiologische Wirksamkeit 288, 290.
Lösungsmittel und Dissoziation 396, 397.
Lymphbildung 239.

M.

Magensaft, freie Säure 129.
—, osmotischer Druck 348.
Masse, aktive 88.
Massenwirkungsgesetz 89, 91.
—, Anwendungen 92.
— bei Elektrolyten 91.
Meerestiere, Gefrierpunkt der Säfte 30.
—, Osmoregulation bei 336, 339.
Meerwasser, Zusammensetzung 283.
Membranen, ionenpermeable 302.
—, semipermeable 8.
Membrandiffusion 206, 331.
Membrantheorie des Ruhestroms 313.
Metallsole als Fermente 401.
Metastabiler Zustand 42.
Mikroorganismen, osmotischer Druck 47.
Mikrotechnik 67, 171, 327.
Milch, osmotischer Druck 348.
Mol 12.
Molekulargewichtsbestimmung durch Plasmolyse 52.
Monomolekulare Reaktion 126, 128.
Muskeln, Einfluss der Salze auf Erregbarkeit 268ff., 292ff.
—, Ionenpermeabilität 312ff.
—, Permeabilität 181.
—, Ruhestrom 270, 309ff.

N.

Nährsalze 282, 297, 299.
Nährwert, Definition des 432.
Narkose 186ff.
Nernstsche Formel 137.
Nerven, Erregbarkeit 275.
—, Erregung durch Wechselstrom 280.
—, Färbbarkeit 278, 281.
—, Ruhestrom 317.
Nervensubstanz, Permeabilität 186.
Netzstruktur 249.
Neutralisation 100.
Neutralisationswärme 101.
Neutralsalzwirkung 129, 130, 240ff.
Niederschlagsmembran 8, 50, 52.
Nierensekretion 351.
—, Arbeit der 350, 434.
Normalelektrode 145.

O.

Oberflächenhäute 55, 208ff.
Oberflächenspannung 46, 55.
— der Gallerten 254.
— des Protoplasmas 61.
—, rhythmische Änderungen 418.
— und Katalyse 397, 400.
— und Lokomotion 433.
— und Zentraldruck 59.
Organisation, chemische 415.
Osmometer 7, 14, 162.
Osmoregulation 31, 337.
Osmotische Arbeit 13, 135, 434.
Osmotischer Druck 9.
— — des Blutes 24, 27.
— — der Blutkörperchen 64.
— — der Eiweisslösungen 25.
— — des Harns 348, 351ff., 434.
— — der kolloidalen Lösungen 199.
— — der Lymphe 344.
— — der Mikroorganismen 47.
— — der Milch 348.
— — der Organe 39, 67.
— — der Pflanzensäfte 34.
— — der Sekrete 347.
— — der Zellen 39ff., 49ff.
— —, Erklärungen des 14.
— — und Dampfdruck 16.
— —, Gasdruck 10.
— — und Gefriertemperatur 20.
— — und kritische Temperatur 202.
— — und Plasmolyse 49.
— — und Siedetemperatur 18.

Osmotischer Partialdruck 22.
Oxydationen, Einfluss von Druck 447.
— im Organismus 365, 437, 438, 446.

P.

Partialdruck, osmotischer 22.
Periodische Katalyse 418.
Peristaltik, Einfluss der Salze 295.
Permeabilität der Blutkörperchen 183, 303.
— der Darmwand 322ff.
— der Körperoberfläche 336ff.
— der Muskeln 181.
— der nervösen Substanz 186.
— der Plasmahaut 161ff.
— der Pflanzenzellen 161ff.
— für Alkaloide 164.
— für Ionen 171, 301 ff.
— für Wasser 176.
—, physikalische 178, 183.
—, physiologische 178, 183.
— und chemische Zusammensetzung 163ff.
— und Lösungsvermögen 167ff.
Perpetuum mobile 368.
Pfeffersche Zelle 9.
Photochemische Reaktionen 438.
Photoelektrische Ströme 438.
Phototropie 439.
Physiologische Kochsalzlösung 29.
Plasmahaut 53.
—, Absterben 56.
— als Lipoidmembran 172ff.
—, Bildung 54.
—, Einwirkungen auf die 260ff., 273.
—, Permeabilität 56, 161ff.
—, Struktur 176.
Plasmolyse 49ff., 64.
— und Elastizität der Zellmembran 57.
— — Permeabilität 161.
— — Quellungsdruck 61.
— — Zentraldruck 59.
Plasteïn 385.
Poikilosmotische Tiere 32, 336.
Potential, chemisches 425.
Potentielle Ionen 100.
Principe du travail maximum 377, 428.
Prinzip vom beweglichen Gleichgewicht 377, 378, 428, 443.
Pseudolösung 198.

Q.

Quellung 249ff.
—, Einfluss von Salzen 255.
Quellungsdruck des Protoplasmas 61, 70.

R.

Reaktion, bimolekulare 131.
— des Blutes 151ff.
Reaktion, freiwillige 377.
—, gekoppelte 415, 437.
—, monomolekulare 126, 128.
—, unfreiwillige 436.
Reaktionsgeschwindigkeit 90, 125ff.
— und chemisches Gleichgewicht 90.
— und Druck 445.
— und Lösungsmittel 396.
— und Temperatur 392, 400, 407, 440.
Reaktionskoppelung 415, 437.
Regulation der Aufnahme und Abgabe 31, 62, 178ff.
— des Stoffwechsels 412, 420ff.
Reibung, innere, der Elektrolytlösungen 330, 334.
— — der, kolloidalen Lösungen 206.
Reizbewegungen der Pflanzen 5.
Resorption 319.
— durch die Körperoberfläche 336.
— im Darm 319.
Reversible Elektroden 138.
— Prozesse in den Organismen 433.
— Reaktionen 89, 368ff., 375ff.
Rhythmische Vorgänge 418.
Ringersche Lösung 282ff.
Rohrzuckerinversion 125.
Rotfärbung der Blätter 444.
Ruhestrom als Konzentrationskette 310.
—, Einfluss der Salze 270.
—, Membrantheorie 313.
— vom Nerven 317.

S.

Salze, Einfluss aufs mikroskopische Bild 281.
—, physiologische Bedeutung 258ff.
Salzsäure, freie im Magensaft 129.
Sauerstoffelektrode 142.
Säuren, Giftwirkung 265.
—, schwächste 99.
—, Stärke 96.
Schweiss, osmotischer Druck 348.
Schwermetallsalze, Wirkung 260ff.
Sekretion 347ff.
—, Arbeit der 348ff., 434.
Selachierblut 30, 31, 337.
Selbstregulation 412, 420.
Semipermeable Membranen 8.
Siedepunktserhöhung 19.
Siedetemperatur und osmotischer Druck 18.
Sol 198.
Speichel, osmotischer Druck 347.
Stärke der Säuren und Basen 96.
Stoffwechsel 412ff.
Stufendissoziation 103, 112.
Submikronen 203.
Süsswassertiere, Gefrierpunkt der Säfte 34.

Süsswassertiere, Osmoregulation 337.
Superoxydase 401.
Synthesen, Energetik der 377, 385, 436.
—, fermentative 379 ff.
—, freiwillige 377 ff.
—, unfreiwillige 385, 436.

T.

Teilungskoeffizient 170.
— und Permeabilität 170.
Teleostierblut 30, 32, 339.
Temperatur und chemisches Gleichgewicht 377, 428, 443.
Temperaturkoeffizient der chemischen Reaktionen 392, 400, 407, 440.
— der freien Energie 429.
— der Katalysen 392, 407.
— der Stoffwechselprozesse 441.
Temperaturoptimum bei Fermenten 402.
— bei Stoffwechselprozessen 441 ff.
Thermoneutralität der Salzlösungen 107.
Thermoregulation 444.
Titration 111, 147.
Titrationsalkaleszenz 146.
Titrationsazidität 146.
Toxin-Antitoxin-Reaktion 224, 237.
Turgeszenz 58, 68, 341.
Turgor 58.
Turgordruck 58.
Turgorregulation 62, 180.
Turgorspannung 58.
Tyndall-Phänomen 204.

U.

Überführungszahl 85.
Übersättigung 42.
Überschreitungserscheinungen 41.
Übertragungskatalyse 388 ff.
Ultramikroskopie 203.
Umkehrbare Elektroden 89.
— Reaktionen 138.
Unterkühlung 22, 40 ff.

V.

Vakuolenhaut 55.
Verbrennung, Einfluss des Sauerstoffdruckes 446.
Verdampfung 16, 19.
Verdünnungsarbeit 14.
Verdünnungsgesetz 88, 91, 96.
—, Abweichungen von 98.
Verseifungsgeschwindigkeit 130, 194, 245.
Verteilungskoeffizient 170.
— und Permeabilität 170.
Viskosität echter Lösungen 330, 334.
— kolloidaler Lösungen 206.
Vitale Färbung 172, 326 ff., 351 ff.
Volumenenergie 14.

W.

Wabenstruktur 249, 417.
Wärmetönung und freie Energie 423.
— und Gleichgewicht 377, 428.
— von Enzymreaktionen 380.
Wanderungsgeschwindigkeit 85.
Wasser, Dissoziationskonstante 109, 142.
Wasseranziehungsvermögen 16, 242.
Wasserstoffelektroden 142.
Wasserstoffionen, Messung der Konzentration 125 ff.
Wasserstoffionen des Blutes 151.
— des Harns 157.
—, Giftigkeit der 266.
Welken 58.
Widerstand, chemischer 124.
Widerstandsgefäss 78.

Z.

Zelle, Pfeffersche 9.
—, Volumen und Gerüstsubstanz 70.
Zentraldruck 59, 68.
Zwischenreaktion, Katalyse durch 388 ff.
Zwitterionen 115.
Zymogene 421.

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY

Druck von Poeschel & Trepte in Leipzig.